

Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 2 /2021

Том
Vol. 2



ROSTOV ROSTOVSKIIY
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, №2, 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)
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Досаева Г.С., д.ю.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Дробот Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
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: 344004, Ростов-на-Дону,
пл. Рабочая, 25

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.

Верстка – ИП Ютишев А.С.

Дата печати: 30.06.2021 Зак. 534
Тираж: 100 экз. Цена свободная

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.2, №2, 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)
Kanorskiy S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

SCIENCE EDITOR:

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

Postal address:

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

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

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

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

Print date: 30.06.2021 Order. 534
Circulation: 100. Price is free

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзор

Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6-15

Оригинальные исследования

Бадин Ю.В., Фомин И.В., Поляков Д.С.

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В
ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 16-25

Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 26-33

Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Колодина М.В., Порханов В.А.

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЕЧНОГО
ТРАНСПЛАНТАТА 34-43

Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Синельник Е.А., Багмет А.Д., Мокрушин А.А., Черкашина М.Д., Чумакова И.Е., Гапоненко Н.И., Нажева М.И.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ПОЧЕК МАЛОГО ДИАМЕТРА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ 44-55

Генкель В.В., Шапошник И.И., Лебедев Е.В., Салашенко А.О.

СУММАРНАЯ ПЛОЩАДЬ КАРОТИДНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КАК МАРКЕР БЕССИМПТОМНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 56-61

Болотова Е.В., Ковригина И.В.

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ
В ПОЛИКЛИНИКЕ г. КРАСНОДАРА ЗА 2015–2018 гг. 62-69

Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Шапкина Е.Ю., Кондрашова Е.А., Кондрашов Д.В.

ХОБЛ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 70-79

Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю.

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ,
ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ 80-87

Клинические случаи

Стаценко И.Ю., Свириденко О.Ю., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Свириденко А.О.

ПЕРВИЧНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 88-93

Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И.

ТРИ СЛУЧАЯ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ 94-99

Бурцева Е.А., Снежко И.В., Нагорная Г.Ю., Шатохин Ю.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА 100-103

Мнение экспертов

Батюшин М.М., Вачугова А.А., Гиляревский С.Р., с соавт.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPEROR-REDUCED – ИНСТРУМЕНТ УЛУЧШЕНИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. РЕЗОЛЮЦИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО
НАУЧНОГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА 104-110

Юбилей

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ТЕРЕНТЬЕВА ВЛАДИМИРА ПЕТРОВИЧА 111-112

CONTENTS:

Pages of history

<i>SHatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V.</i> VIOLATION OF HEMOSTASIS IN CORONAVIRUS INFECTION.....	6-15
--	------

Origins

<i>Badin Yu.V., Polyakov D.S., Fomin I.V.</i> DYNAMICS OF THE PREVALENCE OF MODIFIABLE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE EUROPEAN PART OF THE RUSSIAN FEDERATION.....	16-25
<i>Safronenko A.V., GaNTSGORN E.V.</i> ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION	26-33
<i>Stavenchuk T.V., Kosmachova E.D., Shelestova I.A., Barbukhatty K.O., Kolodina M.V., Porkhanov V.A.</i> ANALYSIS OF SURVIVAL AND RISK FACTORS IN RECIPIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE OF A HEART TRANSPLANT	34-43
<i>Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Sinel'nik E.A., Bagmet A.D., Mokrushin A.A., Cherkashina M.D., Chumakova I.E., Gaponenko N.I., Nazheva M.I.</i> PREDICTION OF REMODELING OF ARTERIES OF KIDNEYS OF SMALL DIAMETER IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS	44-55
<i>Genkel V.V., Shaposhnik I.I., Lebedev E.V., Salashenko A.O.</i> CAROTID TOTAL PLAQUE AREA AS A MARKER OF ASYMPTOMATIC LOWER EXTREMITY ARTERIAL DISEASE.....	56-61
<i>Bolotova E.V., Kovrigina I.V.</i> DYNAMICS OF THE FACTORS CARDIOVASCULAR DISEASES DEPENDING ON A DISPENSARY OBSERVATION STATUS IN THE REGIONAL POLYCLINIC OF KRASNODAR, 2015-2018	62-69
<i>Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Shapkina E.U., Kondrashova E.A., Kondrashov D.V.</i> COPD AND PRECLINICAL CARDIOVASCULAR DISEASE	70-79
<i>Goncharova Z.A., Pogrebnova Y.Y.</i> IDIOPATHIC INFLAMMATORY DEMYELINING DISEASES: OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSIS, PREDICTORS OF THE COURSE..	80-87

Clinical cases

<i>Statsenko I.Yu., Sviridenko O. Yu., Myazin R.G., Emelyanov D.N., Sviridenko A.O.</i> PRIMARY EXUDATIVE ENTEROPATHY: A CLINICAL CASE.....	88-93
<i>Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I.</i> THREE CASES OF LATE DIAGNOSIS OF PERIODIC ILLNESS.....	94-99
<i>Burtseva E.A., Snezhko I.V., Nagornaya G.Yu., Shatokhin Yu.V.</i> A CLINICAL OBSERVATION OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS IN AN ELDERLY PATIENT	100-103

Experience exchange

<i>Batyushin M.M., Vachugova A.A., Gilyarevskiy S.R., et al.</i> FINDINGS FROM THE EMPEROR-REDUCED STUDY ARE A TOOL TO IMPROVE CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION.RESOLUTION OF THE REGIONAL SCIENTIFIC MEETING OF EXPERTS OF THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT	104-110
---	---------

Anniversary

FOR THE ANNIVERSARY OF PROF. V. P. TEREITYEVA	111-112
---	---------

Глубокоуважаемые коллеги!

От лица редакции рада приветствовать вас на страницах «Южно-Российского журнала терапевтической практики»! В этом номере журнала представлены результаты оригинальных исследований, обзоры, разборы клинических случаев.

Надеемся, что большой интерес у читателей вызовет обзор, посвящённый нарушениям гемостаза при COVID-19. Опираясь на данные зарубежных и российских исследований, авторы статьи показывают, что нарушения коагуляции не только приводят к возникновению клинически значимых тромбологических осложнений, но и играют роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции, что определяет необходимость выявления и лечения коронавирус-индуцированной коагулопатии у пациентов с COVID-19.

На страницах журнала вашему вниманию предлагаются результаты ряда оригинальных исследований. Большой научный и практический интерес представляют статьи, посвященные анализу распространённости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, оценке эндотелиальной дисфункции у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией, изучению прогностической значимости различных ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий с целью выявления бессимптомного заболевания артерий нижних конечностей, поиску доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, вопросам прогнозирования ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с хроническим гломерулонефритом, что позволит оптимизировать тактику ведения таких больных. Заслуживает внимания исследование Е.Д. Космачевой с соавторами, в котором проводится сравнительный анализ выживаемости и факторов риска развития болезни коронарных артерий сердечного трансплантата в раннем и позднем периодах после трансплантации сердца. В статье З.А. Гончаровой и Ю.Ю. Погребной описаны клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и определены факторы, влияющие на их течение.

Традиционно в номер включены статьи с описанием сложных клинических случаев.

С учётом актуальности проблемы хронической сердечной недостаточности интересным представляется обсуждение результатов международного многоцентрового исследования EMPEROR-Reduced, изложенное в резолюции научного совещания экспертов Южного федерального округа.

Вниманию читателей предлагается статья, посвящённая юбилею заведующего кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, профессора В.П. Перентьева.

Желаем приятного чтения и успехов в работе!



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

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Рябикина

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

Нарушения гемостаза при COVID-19 играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. Умение выявлять факторы и группы риска развития тромботических осложнений, интерпретировать показатели периферической крови и коагулограммы в динамике, знание диагностических критериев возможных нарушений гемостаза (ДВС-синдрома, сепсис-индуцированной коагулопатии, антифосфолипидного, гемофагоцитарного, гиперкоагуляционного синдромов и др.) необходимы для определения объёма обследования, дифференцированного назначения адекватной терапии (в том числе антикоагулянтов, компонентов крови, плазмафереза), что определяет большую эффективность комплексного лечения и прогноз пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус-индуцированная коагулопатия, факторы риска тромбозов, гиперкоагуляционный синдром, ДВС-синдром, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины, плазмаферез.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15

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

VIOLATION OF HEMOSTASIS IN CORONAVIRUS INFECTION

Yu.V. Shatohin, I.V. Snezhko, E.V. Ryabikina

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

Hemostatic disorders in COVID-19 play an important role in the pathogenesis and clinical implications of the disease. The ability to identify factors and risk of developing thrombotic complications, to interpret the peripheral blood and coagulation dynamics, knowledge of diagnostic criteria possible of hemostatic disorders (DIC, sepsis-induced coagulopathy, antiphospholipid, hemophagocytic, hypercoagulation syndromes, etc.) are necessary to determine the scope of the survey, differentiated prescription of adequate therapy (including anticoagulants, blood components, plasmapheresis), which determines a greater efficiency of complex treatment and prognosis of patients with COVID-19.

Keywords: coronavirus-induced coagulopathy, risk factors for thrombosis, hypercoagulation syndrome, DIC syndrome, anticoagulants, low-molecular-weight heparins, plasmapheresis

For citation: SHatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(2):6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15

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

Наиболее ярким клиническим проявлением COVID-19, новой коронавирусной инфекции (НКИ), является лёгочное поражение. Однако при НКИ в первую очередь страдает свёртывающая система крови, происходят нарушения коагуляции, которые часто бывают скрыты и нераспознаны, но играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания [1, 2, 3, 4]. «Внутрисосудистое свертывание крови при Covid-19 определяет весь ход болезни», — так назвал своё интервью от 5.06.2020 г. ведущий специалист нашей

страны в области гемостазиологии академик А.Д. Макацария¹.

Внедрение коронавируса в организм и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию врождённого иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), что носит название «цитокинового шторма». Тяжесть поражения легких коррелирует со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами, а также их большим количеством в периферической крови. Нейтрофилы являются основным

¹ Макацария А.Д. Внутрисосудистое свертывание крови при Covid -19 определяет весь ход болезни, интервью от 5.05.2020 <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/vnutrisosudistoe-svertyvanie-krovi-pri-covid-19-opredelyaet-ves-khod-bolezni/>

источником хемокинов и цитокинов (наряду с CD8 и CD4 Т-лимфоцитами), внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET), что приводит к поражению лёгких и блокаде микроциркуляции, развитию так называемых «иммунотромбозов» [1, 2, 3, 4]. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору. Он выделяется моноцитами, а также повреждёнными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотелиальными клетками. В результате образуется тромбин, что приводит к тромбозам альвеолярных капилляров [5]. В западной литературе даже появился термин «лёгочная интраваскулярная коагуляция». Это процесс внутрисосудистого свертывания в капиллярах лёгкого, который играет важную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В развитии гиперкоагуляции при НКИ придается значение микровезикулам — цитоплазматическим микрочастицам, происходящим из тромбоцитов (PLT) и моноцитов, которые обладают прокоагулянтными свойствами [6]. Увеличение количества микрочастиц экзосом в целом и в том числе за счёт числа тромбоцитарных и лейкоцитарных микрочастиц может быть использовано как маркер активации системы гемостаза и повышенного риска тромботических осложнений [7].

Коронавирус-индуцированная коагулопатия (КИК) в начальных стадиях заболевания характеризуется развитием гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома. Отмечается значительное повышение концентрации D-димера в крови. Количество PLT умеренно снижено ($PLT < 150 \times 10^9$ /л находят у 70 – 95% больных), незначительно удлинено протромбиновое время (ПВ), повышен фибриноген (ФГН) как «белок острой фазы воспаления». Концентрация в крови антитромбина III (АТ III) редко снижается менее 80%, концентрация протеина С существенно не меняется. То есть КИК не имеет типичных признаков потребления ФГН и PLT. Микроангиопатии нет [4]. Мониторинг ПВ, D-димера, количества PLT и ФГН может помочь в определении прогноза госпитализированных пациентов с НКИ [3]. Если эти параметры стабильны или улучшаются на фоне клинического благополучия, это даёт дополнительную уверенность в постепенном прекращении лечения. Кратность определения D-димера, ПВ, ФГН и количества PLT зависит от тяжести НКИ: у госпитализированных больных при лёгком варианте течения анализ берется 1 раз в 4 – 5 дней, при средней тяжести — 1 раз в 2 дня, при тяжёлом течении — ежедневно,

внеочередной — при усугублении тяжести по COVID-19 [4]. Для выявления нарушений гемостаза и нарастания риска тромботических осложнений (частота ВТЭО у пациентов с НКИ достигает 27 – 69% [8]) или геморрагических осложнений, а также развития тромбоза микроциркуляции и полиорганной недостаточности важное значение имеет мониторинг таких показателей, как D-димер, ФГН и количества PLT, ПВ, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа, триглицериды, ферритин [1, 9].

Если возникающая при тяжёлом течении инфекции вторичная активация свёртывания крови выходит из-под контроля эндогенных антикоагулянтных механизмов, а острая генерализованная воспалительная реакция приводит к обширному повреждению эндотелия сосудов, осложнением может быть острый ДВС-синдром с последующей ишемией тканей, ведущей к развитию полиорганной недостаточности [3]. Если у выживших пациентов с НКИ ДВС регистрировали лишь в 0,6% наблюдений, то у умерших — уже в 71,4% случаев [10].

Наличие коагулопатии, артериального и венозного тромбоза при НКИ ассоциируется с риском смерти [4]. Анализ секционных данных пациентов, погибших от НКИ, указывает на наличие помимо диффузного повреждения альвеол, множества тромбозов мелких сосудов лёгких и связанных с ним множественных геморрагий в альвеолах [11]. В тромботический процесс в лёгких вовлечены мегакариocyты, формирующие тромбы богаты не только фибрином, но и PLT. Отмечаются признаки тромботической микроангиопатии в легких. Данные электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоангиогенеза [4].

Патогенез ДВС-синдрома при НКИ представлен тремя взаимосвязанными между собой процессами: цитопатическим повреждающим действием вируса на эндотелиальные клетки сосудов, «цитокиновым штормом» с выбросом высокомолекулярного фактора Виллебранда (VWF), стимулирующим активацию как плазменного, так и тромбоцитарного путей свёртывания крови, и развитием системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра [2].

Определяющим для диагностики КИК является определение уровня D-димера.

Выявлена зависимость между повышением уровня D-димера и степенью тяжести пациентов, необходимостью проведения более

интенсивной терапии, прогнозом заболевания [10, 12, 13]. Tang et al. [10] показали, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти: у умерших средний показатель составлял в среднем 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших — 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл. Уровень D-димера > 2500 нг/мл являлся независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического у 4103 пациентов с подтвержденной НКИ наряду с насыщением крови кислородом < 88%, уровнем ферритина > 2500 нг/мл и СРБ > 200 мг/л [14]. Пациентов, у которых уровень D-димера повышен в 3–4 раза, следует госпитализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина [1, 3, 4].

Такое же значение имеет и другой маркер активации свертывания и фибринолиза — продукты деградации фибрина (ПДФ). У умерших с НКИ средняя концентрация ПДФ в плазме составила 7,6 мкг/мл, в то время как у выживших — 4,0 мкг/мл ($p < 0,001$) при нормальных значениях < 5,0 мкг/мл [1, 2, 10].

При НКИ увеличение показателя ПВ ассоциируется с тяжестью состояния, является фактором риска развития ОРДС [3].

Другим значимым диагностическим тестом является количество PLT.

В начале заболевания для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения (ТЦП). По данным мета-анализа 9 исследований, включавших 1779 пациентов с COVID-19, при сравнении подгрупп выживших и умерших взвешенная разность средних значений PLT составила $48 \times 10^9/\text{л}$. Прогностически неблагоприятным

был уровень $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{л}$; у наиболее тяжелых пациентов уровень PLT варьировался от 35 до $29 \times 10^9/\text{л}$ [1, 15]. ТЦП является своего рода предиктором высокой смертности при сепсисе: она ассоциировалась с 5-кратным увеличением риска летального исхода [15]. Количество PLT рекомендовано использовать в качестве показателя тяжести заболевания при госпитализации [1].

Содержание ФГН повышается при воспалении, что объясняет сильную корреляцию ($R^2 = 0,506$) между концентрациями ФГН плазмы и интерлейкина-6 [16]. Важна его динамика в сторону снижения, что может свидетельствовать об усугублении ДВС-синдрома [2].

Концентрация антигена VWF повышена у большинства пациентов с COVID-19 в 4–6 раз по сравнению с нормой [6, 17], что отражает тяжесть эндотелиального повреждения. По мнению авторов [18], основу артериальных тромбозов составляет VWF, который совместно с тромбоцитами формирует так называемые «белые» артериальные тромбы.

В тяжелых случаях при клиническом ухудшении, нарастании уровня D-димера, ТРЦ и / или снижении концентрации ФНГ показано определение уровня мономеров фибрина (эти параметры внесены в критерии явного ДВС-синдрома Международного общества тромбоза и гемостаза) (табл. 1), факторов II и V, а также АТ III [1]. Однако нет необходимости всем мониторировать плазменную активность АТ III, но это должно выполняться при ДВС-синдроме, сепсисе или резистентности к гепарину [3]. Снижение АТ III может быть объяснено не только потреблением вследствие НКИ, но и проводимой гепаринотерапией, которая сама по себе приводит к истощению АТ III [3].

Таблица 1

Критерии явного ДВС-синдрома Международного общества тромбоза и гемостаза [3]

Показатель	Балл	Значения показателя
Количество PLT (на $10^9/\text{л}$)	2	<50
Количество PLT (на $10^9/\text{л}$)	1	≥ 50 , <100
ПДФ/D -димер	3	Сильно повышен
ПДФ/D -димер	2	Умеренно повышен
ПВ	2	≥ 6 сек
ПВ	1	≥ 3 сек, <6сек
ФГН(мг\мл)	1	<100

Примечание: диагноз ДВС-синдрома устанавливается при наличии 5 баллов по этим критериям.

По мнению авторов [2], для диагностики ДВС-синдрома необходимо определение продуктов паракоагуляции: растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), фибринолиза (D-димеров и ПДФ), эритроцитов в виде шизоцитов в мазке крови. Целесообразна оценка фибринолитической активности по XII-а зависимо фибринолизу и уровню плазминогена (его снижение характеризует раннее начало синдрома потребления и является прямым показателем к заместительной терапии свежезамороженной плазмой (СЗП)). При снижении активности АТ III в плазме крови ниже 70% также показана СЗП [2].

Нарастание лабораторных и клинических признаков ДВС у пациентов с НКИ свидетельствует о высочайшем риске быстрого развития септического шока и полиорганной недостаточности, что значительно увеличивает риск смерти [1]. Позднее начало антикоагулянтной терапии является неблагоприятным фактором.

При сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК)/ДВС происходит угнетение фибринолиза вследствие повышенной продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что сопровождается тромбообразованием и органной дисфункцией [19]. В критерии СИК входят увеличение показателя ПВ, выраженность ТЦП и тяжесть состояния пациента по шкале SOFA [14, 20] (табл. 2). При ДВС/СИК снижается плазменная активность АТ III, протеина С [21]. В диагностике и прогнозе течения сепсиса имеет значение уровень прокальцитонина: < 0.5 мкг/л — низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; > 0.5 мкг/л — пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция [22]. При сепсисе перспективно применять рекомбинантный тромбомодулин и препараты рекомбинантного активированного протеина С (дротрекोगина альфа) в сочетании с низкомолекулярным гепарином (НМГ), препаратом рекомбинантного АТ III [1].

Следует отличать КИК от других синдромов и заболеваний, протекающих с тромботическими осложнениями (табл. 2) [3].

Цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающие гипервоспаление у пациентов с НКИ, индуцируют синтез ферритина, высокий уровень которого ассоциируется с синдромом активации макрофагов (САМ) / гемофагоцитарным лимфоцитозом (ГЛГ), полиорганной недостаточностью и смертностью пациентов с НКИ [4]. Около 50% больных имеют поражение лёгких, включая ОРДС (основная причина смерти пациентов с НКИ), около 30% — поражение почек [23]. Лабораторные показатели прогрессирующего САМ: двух-трёхкратная цитопения,

нарастание уровня ферритина, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипонатремия, снижение уровня ФГН, АТ III, пролонгирование ПВ и АЧТВ (см. табл. 2). Гипервоспаление при COVID-19 может манифестировать цитопенией (ТЦП и лимфопения), коагулопатией (ТЦП, гипофибриногенемия и повышение уровня D-димера крови), повреждением тканей / гепатитом (повышение уровня ЛДГ и аминотрансфераз сыворотки крови) и активацией макрофагов / гепатоцитов (повышение уровня ферритина сыворотки крови) [3,4]. Гемофагоцитоз костного мозга не является обязательным для диагностики ГЛГ [1].

К тромботическим микроангиопатиям относятся атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), которые имеют сходные клинические проявления в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии (ГА), ТЦП потребления и ишемического повреждения органов. Обусловлен аГУС дезрегуляцией системы комплемента, следствием чего является её неконтролируемая активация. В основе патогенеза ТТП лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS13-плазменного белка, регулирующего взаимодействие PLT с VWF. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 является причиной потребления PLT в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистый механический гемолиз и клинические проявления ТТП [3] (см. табл. 2). Для расщепления артериальных тромбов и локализующегося в артериальных тромбах больших количеств VWF необходима металлопротеиназа ADAMTS 13 [24], что обосновывает применение рекомбинантного препарата ADAMTS 13 [19].

Антифосфолипидный синдром (АФС) может осложнить течение НКИ [3, 4]. Его следует исключить независимо от возраста в случае высокоподозрительных клинических и лабораторных проявлений (венозный и артериальный тромбоз, возникающий на фоне гепаринотерапии, или необъяснимое удлинение АЧТВ) (см. табл. 2). Катастрофическая форма АФС (КАФС) — наиболее тяжелая форма синдрома с вовлечением различных органов за относительно короткий период времени. Наличие в анамнезе диагноза АФС и / или клинических проявлений циркуляции АФА весьма важны для диагностики КАФС, однако почти у половины КАФС-пациентов в анамнезе отсутствует АФА-циркуляция. Почти у половины пациентов с картиной тромботического шторма наблюдается циркуляция АФА, но, к сожалению, часто отсутствует детальный анализ АФА-профиля [25]. ОРДС является одним из наиболее частых

Таблица 2

**Изменения параметров гемостаза
при различных заболеваниях и синдромах [3]**

Параметры	КИК	ДВС/СИК	АФС	ГФС	ГУС	ТТП	ГИТII
Тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные тромбозы	микро- тромбозы	венозные / артериаль- ные тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные / арте- риальные тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные / арте- риальные тромбозы	венозные / артериаль- ные тром- бозы
PLT	→↓	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
D-димер	↑↑	↑	↑	→	→	→	↑
АЧТВ	→	↑	↑↑	→			→
ПВ	↑	↑	→	→			→
ФГН	↑	↓↓	→	→	→	→	→
АТ III	→	↓↓	→	→	→	→	→
АФА	+	Нет	++	Нет	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	+	Нет	Нет	Нет	+++	Нет	Нет
Мультимеры VWF	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
Шизоциты	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
ADAMTS13, %	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<10	> 10
ГИТ-антитела	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	++

Примечание: КИК — коронавирус-индуцированная коагулопатия; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК — сепсис-индуцированная коагулопатия; АФС — антифосфолипидный синдром; ГФС — гемофагоцитарный синдром; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ФГН — фибриноген; АТ — антитромбин.

проявлений полиорганной недостаточности у пациентов с КАФС (в 25% случаев, по данным регистра КАФС). Летальность при КАФС, несмотря на интенсивную терапию, достигает более 50%. Иммунный механизм развития ОРДС у пациентов с КАФС доказывает обнаружение АФА в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже [25]. При наличии волчаночного антикоагулянта нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ при назначении гепарина [3]. Комбинированная терапия глюкокортикостероидами с гепарином и плазмаферез или с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина предпочтительнее по сравнению с терапией отдельными группами

препаратов в качестве лечения первой линии у пациентов с КАФС [26].

Показано, что плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии КАФС, микроангиопатической ГА, ассоциированной с АФС [25]. Его эффективность связана с удалением АФА, провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1, IL-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления. Заместительная терапия СЗП необходима в особенности при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической ГА (появление большого числа шизоцитов) с целью восполнения уровня естественных антикоагулянтов. Весьма эффективно применение концентратов АТ III и протеина С [25].

Гепарин-индуцированная ТЦП II типа (ГИТ II) возникает вследствие образования антител против комплекса гепарина с тромбоцитарным фактором 4, содержащимся в α -гранулах PLT, вследствие чего выделяются прокоагулянтные фосфолипиды. Клинически ГИТ II проявляется через 5 – 14 дней после начала гепаринотерапии, проявляется артериальными или венозными тромбозами и ТЦП менее $100 \times 109/\text{л}$ или уменьшением количества PLT на 50% от исходного уровня при исключении других причин ТЦП (см. табл. 2). У пациентов с ГИТ II для профилактики и лечения ВТЭО рекомендуется использовать фондапаринукс натрия [3].

Таким образом, с одной стороны, НКИ может возникать на фоне других имеющихся заболеваний (у пациентов с АФС, ТТП и т.д.), а с другой — эти заболевания способны осложнить течение НКИ, например, могут появиться волчаночный антикоагулянт, ГИТ II, развиться сепсис и т.д., и тогда происходит сочетание КИК с другими нарушениями гемостаза [3].

Основной и доступной терапией КИК является лечение НМГ [3, 4, 26].

Гепарин используется в клинической практике преимущественно как антикоагулянт. Однако спектр его эффектов значительно шире: противовоспалительный, антипролиферативный, гиполипидемический, антикоагулянтный, противоотечный и др. Использование НМГ, НФГ подробно изложено в регламентирующих документах и работах ведущих специалистов [1 – 4, 23, 27]. Назначение НМГ в лечебных дозах показано всем госпитализированным пациентам с поражением лёгких (при отсутствии противопоказаний — продолжающееся кровотечение, снижение количества PLT ниже $25 \times 109/\text{л}$, первичное нарушение гемостаза) [4]. В случае недоступности НМГ возможно использование НФГ. НФГ используется при почечной недостаточности. Одним из патогенетически обоснованных методов профилактики и терапии микрососудистого тромбоза в тканях легких может быть использование ингаляций НФГ, что позволяет реализовать как местное, так и системное действие этого препарата [27]. Цель исследования NOPE — показать улучшение функции легких и возможности прекращения ИВЛ в результате ингаляции гепарина и N-ацетилцистеина [3].

Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с НКИ отмечены выраженные признаки активации системы гемостаза, которые характеризуются как повышением отдельных маркеров гиперкоагуляции, так и значимым усилением генерации тромбина на фоне угнетения работы системы протеина С [28].

Возможными причинами гепаринорезистентности могут быть большое количество белков острой фазы (СРБ, Fibr, фактор VIII), VWF, низкая плазменная активность антитромбина III, ГИТ II [3].

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при парентеральном введении НМГ не требуется. Оно может быть рассмотрено у пациентов с повышенным риском кровотечений и / или тромбоза, с почечной недостаточностью. Целевые значения для профилактического применения — 0,2 – 0,6 анти-Ха ед./л, для лечебных доз — 0,6 – 1,0 анти-Ха ед./мл [3, 4]. Однако Ройтман Е.В. и соавт. показали, что для достижения антитромботического эффекта требуется коррекция дозы НМГ с учётом веса тела пациента, а целевым значением анти-Ха активности является 0,65 МЕ/мл. Анти-Ха активность ниже данного значения может служить указанием на необходимость коррекции дозы НМГ у пациентов с КИК [29].

Продлённая профилактика у больных с COVID-19 после выписки (предпочтительно с помощью НМГ) может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы НМГ по другим показаниям. Противопоказания для использования профилактических доз НМГ / НФГ — продолжающееся кровотечение, уровень PLT ниже $25 \times 109/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное ПВ и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ / НФГ [3, 4].

Трансфузионные (компоненты крови — СЗП, концентрат PLT, криопреципитат) и лекарственные средства (концентраты факторов свертывания, ингибиторы фибринолиза, рекомбинантный активированный VII фактор свертывания, концентрат АТ) для коррекции нарушений системы гемостаза у пациентов с НКИ назначаются по общим правилам [23, 30].

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество PLT $> 20 \times 109/\text{л}$, плазменную концентрацию ФГН $> 2,0 \text{ г/л}$; с кровотечениями соответственно $> 20 \times 109/\text{л}$, $> 2,0 \text{ г/л}$, $< 1,5$. При концентрации ФГН $< 1,5 \text{ г/л}$ вводится криопреципитат. При ТЦП и отсутствии кровотечения порог переливания PLT $20 \times 109/\text{л}$, перед люмбальной пункцией или при кровотечении — $50 \times 109/\text{л}$. Если кровотечение продолжается, может быть использован рекомбинантный активированный фактор свертывания VII [27]. Универсальным препаратом для лизиса венозных и артериальных тромбов является СЗП, которая содержит и компоненты системы фибринолиза, и ADAMTS 13. В перспек-

тиве в терапии артериальных тромбозов найдёт свое применение рекомбинантный препарат ADAMTS 13 [18].

Согласно методическим рекомендациям «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с НКИ COVID-19 (2020)» [24], при наличии признаков ГЛГ, ДВС-синдрома, АФС, тромботической микроангиопатии рекомендуется рассмотреть использование плазмообмена до развития выраженных органных дисфункций с замещением СЗП, а при отсутствии достаточного объема СЗП — плазмообмена с плазмасорбцией. Использование плазмообмена в настоящее время включено в клинические рекомендации по лечению НКИ в ряде стран (Китай, США и др.), входит в рекомендации Американского общества афереза 2019 г. при лечении ГЛГ и тромботических микроангиопатий [2, 23]. При плазмообмене наряду с СЗП от обычных доноров рекомендуется рассмотреть применение СЗП от доноров-реконвалесцентов НКИ в дозе, не превышающей 20 мл/кг/сут. [2, 4, 23]. Трансфузия плазмы доноров-реконвалесцентов НКИ в настоящее время включена в клинические рекомендации по лечению НКИ в ряде стран (Китай, США и др.) [4, 23].

Мировая система здравоохранения столкнулась не только с такими трудностями, как нехватка средств для дезинфекции рук, средств индивидуальной защиты, аппаратов ИВЛ, количества больничных коек, лекарственных препаратов, но также и проблемами в поставке компонентов крови. Быстро снижается число доноров в результате их социального дистанцирования: некоторые из доноров болеют, некоторые добровольно переходят на режим карантина,

доноры боятся контакта с вирусом SARS COV-2, растёт число инфицированных вирусом. Менеджмент крови пациента (МКП) — это основанный на фактических данных комплекс мер по оптимизации медицинских и хирургических показателей путем клинической коррекции показателей и сбережения собственной крови пациента для снижения давления на службу крови. Запасы продуктов крови могут снизиться до критического уровня [31]. Современный подход в трансфузиологии ориентирован в первую очередь на пациента, переливание проводится только в соответствии с терапевтической необходимостью, по принципу лучшее то, что нужно, и приоритетом современного подхода являются безопасность и здоровье пациента [32].

В этой связи важно выявлять пациентов с высокой угрозой развития тромботических осложнений. А.И. Воробьев [18], А.П. Момот [33] описали гиперкоагуляционный синдром (повышенная свертываемость крови, состояние тромботической готовности). Это очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, с клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции и активации факторов свертывания крови (табл. 3), но без наличия острого тромбоза. Гиперкоагуляционный синдром сопутствует многим патологическим состояниям (эритроцитозу, гипертромбоцитозу, повреждениям эндотелиальной сосудистой стенки различной этиологии — травматической, воспалительной, атеросклеротической, антифосфолипидному синдрому, опухолям и др.), с такими проявлениями, как, например, тромбирование иглы при венепункции, или замедление венозного

Таблица 3

Диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома [20]

Параметры	Значение
Время свертывания крови по Ли-Уайту	Укорочение
АЧТВ	Укорочение
Протромбиновый индекс	Увеличение
Концентрация Fibr	Увеличение
РФМК	Увеличение до 5 – 8 мг%
ХIIa-зависимый фибринолиз	Замедление от 13 до 50 мин
PLT	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация PLT	Повышена
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

кровотока, преходящие и начальные признаки органной дисфункции [18, 33].

При сохраняющихся факторах риска и их умножении (операцией, травмой, воспалительной реакцией, неотложным состоянием, приемом эстрогенов и др.) гиперкоагуляционный синдром проявляется тромбозом. Состояние тромботической готовности может являться основанием к проведению первичной или вторичной тромбопрофилактики [33]. Если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении врожденных дефектов (мутации фактор V Лейден, протромбина и др.), то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, назначение фолатно-витаминного комплекса при гипергомоцистеинемии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его манифестации [33]. Лечение гиперкоагуляционного синдрома практически всегда включает в себя и терапию основного заболевания [18].

Профилактическое лечение в первую очередь целесообразно проводить пациентам в группе повышенного риска развития тромботических осложнений при НКИ [1, 2].

При отсутствии возможности к применению НМГ могут использоваться пероральные антикоагулянты (ПОАК), такие как апиксабан 5 – 10 мг в сутки и ривароксабан 15 – 20 мг в сутки.

ПОАК в течение 30 дней для амбулаторного лечения лёгкой и средней степени тяжести пациентов назначаются при наличии факторов риска тромбообразования [34] у больных с сильно ограниченной подвижностью, тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбозом лёгочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты АТ, протеинов С или S, АФС, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ / ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная / дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевание соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов и др.) [4]. Не рекомендовано использовать ривароксабан с достоверным АФС и артериальными тромбозами из-за высокого риска рецидивирующих тромбозов [26]. Пациентам, получающим ПОАК по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях НКИ, их приём можно продолжить.

В период реконвалесценции при постковидном синдроме сохраняется риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) и

требуется проведение терапии ПОАК, как и при прочих рисках ТЭЛА, минимум на протяжении 2-х недель после исчезновения основных симптомов заболевания [2].

Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов со статинами, антиагрегантными препаратами и ПОАК [35]. Данные о клиническом значении взаимодействий антитромботических препаратов и лекарственных средств для лечения COVID-19 представлены в таблицах, публикуемых Группой по лекарственным взаимодействиям университета Ливерпуля, и обсуждаются в документах, подготовленных международными группами экспертов [27, 36].

Больным без симптомов НКИ при наличии контактов или с минимально выраженными симптомами НКИ можно рассмотреть назначение антиагрегантов и гепариноидов без значительного увеличения риска кровотечений. Дипиридамол (75 мг 3 раза в сутки, согласно инструкции), являясь антиагрегантом и вазодилататором, ингибирует фосфодиэстеразу, блокирует обратный захват аденозина (который действует на А2-рецепторы тромбоцитов и активирует аденилатциклазу), ингибирует синтез тромбоксана А2, снижает репликацию вируса, подавляет избыточную реактивность и адгезию PLT к эндотелию, усиливает эффекты интерферона типа I [1, 37]. Сулодексид (естественная смесь быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%) 250 ЛЕ 1 капсула за 1 час до еды 2 раза в сутки) подавляет активированный фактор X, усиливает синтез и секрецию простациклина PGI₂, снижает концентрацию ФНГ, повышает концентрацию плазминогена, снижает концентрацию его ингибитора, восстанавливает функциональную целостность сосудов. Оказывает антиагрегантное, антитромботическое, ангиопротекторное, гиполипидемическое, фибринолитическое действие при ангиопатиях с повышенным риском тромбообразования [1, 2].

Выводы

Нарушения коагуляции не только приводят к возникновению клинически значимых тромботических осложнений, но и играют роль в патогенезе НКИ, в том числе при поражении лёгких. Поэтому лечение НКИ является составной и необходимой частью комплексного лечения НКИ. Эффективность терапии НКИ оказывает влияние на тяжесть и прогноз пациентов с COVID-19

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2. *Вестник РАМН*. 2020;75(3):214–225. DOI: 10.15690/vramn1336.
2. Рекомендации МГНТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под редакцией проф. Воробьева П.А. и проф. Елыкомов В.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020;5-6. DOI: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
3. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
4. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 9 (26.10.2020)*. 235 с.
5. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1511–1513. DOI: 10.1111/jth.14818.
6. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850
7. Сироткина О.В., Ермаков А.И., Гайковская Л.В., Кудлай Д.А., Вавилова Т.В. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):35-40 DOI: 10.25555/THR.2020.4.0943
8. Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e134–e137. DOI: 10.1111/bjh.16908
9. Nicastri E, Petrosillo N, Ascoli Bartoli T, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, et al National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep.* 2020;12(1):8543. DOI: 10.4081/idr.2020.8543
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
11. *Патологическая анатомия COVID-19: Атлас*. Под общей ред. О. В. Зайратьянцев. Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
15. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
16. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
18. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116–122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122
19. Галстян Г.М., Кречетова А.В., Васильев С., Орел Е.Б., Пустановой Л.А., Егорова Е.О., и др. Система фибринолиза при сепсисе у больных в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;57(2):41–47. eLIBRARY ID: 18030255
20. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046
21. Takeda M, Moroi R, Harada T, Abe M, Terada T, Namiki M. Relationship between protein C and antithrombin III deficiencies in sepsis without disseminated intravascular coagulation status. *Crit. Care.* 2008;12(Suppl. 5):40. DOI: 10.1186/cc7073.
22. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1511–1513. DOI: 10.1111/jth.14818
23. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;51:9–120. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120
24. Denorme F, Langhauser F, Desender L, Vandenbulcke A, Rottensteiner H, Plaimauer B, et al. ADAMTS13-mediated thrombolysis of t-PA-resistant occlusions in ischemic stroke in mice. *Blood.* 2016;127(19):2337–45. DOI: 10.1182/blood-2015-08-662650
25. Бицадзе В.О., Хизроева Д. Х., Идрисова Л. Э., Абрамян Р. Р., Андреева М. Д., Макацария А. Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;2:32-53 DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053
26. Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0940
27. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. DOI: 10.1111/jth.14810.
28. Матвиенко О.Ю., Корсакова Н.Е., Лернер А.А., Шведова Т.Н., Папаян Л.П. Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS – COV -2. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:52-56. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0946
29. Ройтман Е.В., Буланова А.Ю., Печенникова В.М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и анти-фактора ХФ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:57-67. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0946
30. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ.* 2020;192(21):E583. DOI: 10.1503/cmaj.200685

31. Поддержание безопасного и достаточного кровоснабжения во время пандемической вспышки коронавирусной болезни (COVID-19) Временное руководство. WHO; 2020.
32. Shander A, Goobie SM, Warner MA, Aapro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, et al. Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesth Analg*. 2020;131(1):74-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000004844.
33. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. *Современные методы распознавания состояния тромботической готовности*. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. ISBN 978-5-7904-1176-2
34. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(выпуск 2):2-52.
35. Шляхто Е.В., Конради О.А., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):8-27. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
36. Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571.
37. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(7):1205-1215. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.04.008

Информация об авторах

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

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

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

Information about authors:

Yuri V. Shatokhin – Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru

Irina V. Snezhko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru

Elena V. Ryabikina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827. e-mail: ryabikel@mail.ru

Получено / Received: 27.01.2021

Принято к печати / Accepted: 29.04.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-16-25

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, Д.С. Поляков

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

Цель: анализ динамики распространённости гиподинамии, лишнего веса, курения и злоупотребления алкоголем в репрезентативной выборке населения европейской части РФ. **Материалы и методы:** в 2002 году в восьми регионах европейской части РФ проведена рандомизация населения с формированием репрезентативной выборки, состоящей из 19503 респондентов. Респонденты данной выборки осматривались участковыми врачами-терапевтами в 2002 и 2017 гг. **Результаты:** за 15 лет наблюдения выявлено, что распространённость курения снизилась с 23,1 до 20,5% ($p < 0,001$) (47,9 – 42,6% ($p < 0,001$) среди мужчин и 4,8 – 4,5% ($p = 0,323$ среди женщин)). Индекс курения за 15 лет среди мужчин уменьшился с 18,8 до 17,8 ($p = 0,024$), тогда как среди женщин данный показатель увеличился с 7,7 до 10,6 ($p < 0,001$). Распространённость злоупотребления алкоголем уменьшилась с 32,2 до 22,3% ($p < 0,001$) (51,6 – 39,0% ($p < 0,001$) среди мужчин и 17,4 – 10,1% ($p < 0,001$) среди женщин). Средняя доза потребляемого этанола за время наблюдения среди употребляющих алкогольные напитки респондентов изменилась с $84,0 \pm 94,4$ мл до $75,4 \pm 75,5$ мл ($p < 0,001$) ($120,6 \pm 111,9$ – $97,7 \pm 85,2$ ($p < 0,001$) среди мужчин и $44,7 \pm 45,3$ – $46,0 \pm 46,3$ ($p < 0,001$) среди женщин). Доля лиц, имеющих индекс массы тела 25 кг/м^2 и более, увеличилась в популяции с 46,9 до 60,0% ($p < 0,001$) (41,6 – 58,2% ($p < 0,001$) среди мужчин и 50,9 – 31,3% ($p < 0,001$) среди женщин). Хотя распространённость гиподинамии в популяции снизилась с 83,2 до 81,0% ($p < 0,001$) (79,8 – 78,4%, $p = 0,045$ среди мужчин и 85,7 – 83,0%, ($p < 0,001$) среди женщин), доля лиц, не имеющих физических нагрузок, увеличилась с 71,5 до 74,0% ($p < 0,001$), что произошло за счёт уменьшения доли респондентов с низкой физической активностью. **Заключение:** на фоне снижения распространённости вредных привычек в РФ происходит увеличение доли лиц, у которых отсутствует физическая активность, и респондентов, имеющих лишний вес. Данные обстоятельства не позволяют в значительной степени снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность на популяционном уровне и требуют проведения оптимизации программ популяционной профилактики, направленную на снижение распространённости гиподинамии и лишнего веса среди населения.

Ключевые слова: факторы риска, распространённость, смертность, гиподинамия, избыточный вес, ожирение, курение, алкоголь.

Для цитирования: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Поляков Д.С. Динамика распространённости модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в европейской части Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):16-25. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-16-25

Контактное лицо: Бадин Юрий Викторович, badin-y@yandex.ru

DYNAMICS OF THE PREVALENCE OF MODIFIABLE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE EUROPEAN PART OF THE RUSSIAN FEDERATION

Yu.V. Badin, D.S. Polyakov, I.V. Fomin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective: to estimate the prevalence in the dynamic of physical inactivity, overweight and obesity, smoking and alcohol abuse in a representative sample of the European part of the Russian Federation. **Materials and methods:** the population of eight subjects of the European part of Russia was randomized in 2002. The resulting sample was examined by local doctors. The resulting sample included 19,503 respondents who were examined by local doctors in 2002 and 2017. **Results:** from 2002 to 2017 the prevalence of smoking has decreased from 23,1 to 20,5% ($p < 0,001$) (47,9 – 42,6% ($p < 0,001$) among men and 4,8 – 4,5% ($p = 0,323$ among women)). The smoking index among men has decreased from 18,8 to 17,8 ($p = 0,024$) and from women increased from 7,7 to 10,6, $p < 0,001$. The prevalence of alcohol abuse has decreased from 32,2 to 22,3% ($p < 0,001$) (51,6 – 39,0% ($p < 0,001$) among men and 17,4 – 10,1% ($p < 0,001$) among women). Average dose of ethanol,

among drinkers has changed from $84,0 \pm 94,4$ ml to $75,4 \pm 75,5$ ml ($p < 0,001$) ($120,6 \pm 111,9 - 97,7 \pm 85,2$ ($p < 0,001$) among men and $44,7 \pm 45,3 - 46,0 \pm 46,3$ ($p < 0,001$) among women). Percentage of respondents who are overweight or obese has increased from 46,9 to 60,0% ($p < 0,001$) ($41,6 - 58,2\%$ ($p < 0,001$) among men and $50,9 - 31,3\%$ ($p < 0,001$) among women). Although the prevalence of inactivity has decreased from 83,2 to 81,0% ($p < 0,001$) ($79,8 - 78,4\%$ $p = 0,045$ among men and $85,7 - 83,0\%$ ($p < 0,001$) among women), the proportion of people without physical activity has increased from 71,5 to 74,0% ($p < 0,001$), because the proportion of people with low physical activity has decreased. **Conclusion:** the prevalence of bad habits in Russia is decreasing, but the proportion of people who have inactivity, overweight and obesity is increasing. These facts will not significantly reduce cardiovascular morbidity and mortality in Russia, and require optimization of population prevention programs that will reduce the prevalence of inactivity, overweight and obesity in society.

Keywords: risk factor, prevalence, mortality, physical inactivity, overweight, obesity, smoking, alcohol

For citation: Badin Yu.V., Polyakov D.S., Fomin I.V. Dynamics of the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in the European part of the Russian Federation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):16-25. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-16-25

Corresponding author: Yury V. Badin, badin-y@yandex.ru.

Введение

В современном обществе кардиоваскулярные факторы риска (ФР) достаточно широко распространены, имея выраженные гендерные и социально-экономические различия. Выявление и модификация факторов риска является приоритетной задачей в профилактике и лечении большинства хронических заболеваний, особенно сердечно-сосудистой патологии [1, 2, 3]. В кардиоваскулярной профилактике существует понятие «идеальное сердечно-сосудистое здоровье», которое определяется по отсутствию семи ФР (лишний вес, гиподинамия, гипергликемия, натошак, нерациональное питание, курение, повышенный уровень артериального давления и холестерина) [4]. Оптимальным сердечно-сосудистым здоровьем считается контроль 6 или 7 перечисленных ФР. Распространённость лиц, имеющих оптимальное сердечно-сосудистое здоровье, колеблется от 0,3% до 15% в различных когортах. Число ФР у пациента увеличивает степень риска кардиоваскулярной и общей смертности. Сегодня доказано, что коррекция ФР вносит большой вклад в снижение смертности, по сравнению с медикаментозной терапией [5]. В последнее время в РФ отмечается рост распространённости артериальной гипертензии, сахарного диабета и сердечной недостаточности, что может быть обусловлено неэффективной первичной профилактикой [6, 7]. В данной статье проведен анализ динамики распространённости и интенсивности четырех поведенческих ФР в репрезентативной выборке населения европейской части РФ в течение 15 лет наблюдения.

Материалы и методы

В 2002 г. на территории европейской части РФ была выполнена рандомизация на-

селения в рамках исследования «ЭПОХА». Единицей рандомизации являлась адресная точка (квартира, дом), в которой были осмотрены все проживающие лица старше 10 лет. Исследование проходило в восьми регионах, в каждом из которых были рандомизированы 1000 адресных точек. Респонденты данной выборки были обследованы участковыми врачами-терапевтами с заполнением анкеты-опросника. Объем обследованных респондентов в 2002 г. составил 19503 человека. При повторном анализе выборки в 2017 г. было осмотрено 11479 респондентов. Уменьшение объема выборки произошло за счет 3785 зафиксированных смертельных случаев, отказа от участия в исследовании нескольких центров и невозможностью осмотра респондентов (миграция, снос жилья и т.д.). Исследование носило наблюдательный характер, проводилось согласно положениям Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом при Нижегородской региональной медицинской ассоциации. Математический анализ проводился с использованием базовых методов описательной статистики в среде «R: A language and environment for statistical computing». В выборке не было выявлено величин, имеющих нормальное распределение, но при большом числе наблюдений ($n > 100$) выборочные средние подчиняются нормальному закону. Таким образом, описательная статистика представлена в виде среднего и стандартного отклонения. Уровень статистической значимости рассчитывался с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрат Пирсона, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В данной работе приведены данные анализа четырех поведенческих факторов риска, таких как лишний вес, низкий уровень физической активности, злоупотребление алкоголем и курение. Для анализа ФР «Курение» в

Таблица 1

**Динамика распространённости модифицируемых факторов риска в выборках
2002 и 2017 гг.**

Год	Пол	Курение	ЗУА	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	ГД
2002	М (%)	47,9	51,6	41,6	79,8
	Ж (%)	4,8	17,4	50,9	85,7
	Выборка (%)	23,2	32,0	46,9	83,2
2017	М (%)	42,6	39,0	58,2	78,4
	Ж (%)	4,5	10,1	61,3	83,0
	Выборка (%)	20,5	22,3	60,0	81,0
p (М 02/17)		<0,001	<0,001	<0,001	0,045
p (Ж 02/17)		0,323	<0,001	<0,001	<0,001
p (В 02/17)		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: ЗУА — злоупотребление алкоголем, ИМТ — индекс массы тела, ГД — гиподинамия, М — мужчины, Ж — женщины, В — выборка.

анкете респондента были заданы следующие вопросы: «Курите ли Вы в данный момент?»; «Сколько лет Вы курите?»; «Количество выкуриваемых сигарет в сутки?»; «Курили ли Вы ранее?»; «Сколько лет не курите?». Для оценки интенсивности курения среди курящих респондентов был рассчитан индекс курения (ИК).

Употребление алкогольных напитков изучалось на основании ответов респондентов на ряд вопросов. Первый вопрос «Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?» имел следующие варианты ответов: «Ежедневно»; «3 – 4 раз в неделю»; «1 – 2 раза в неделю»; «1 – 2 раза в месяц»; «Реже 1 раза в месяц»; «Никогда». Второй вопрос касался частоты применения алкоголя за последние 30 дней и имел следующие варианты ответов: «Ежедневно»; «4 – 6 раз в неделю»; «2 – 3 раза в неделю»; «1 раз в неделю»; «2 – 3 раза за 30 дней»; «1 раз за 30 дней»; «Не употреблял». Третий вопрос касался вида и суточной дозы в миллилитрах (мл) употребляемых алкогольных напитков. На основании полученных ответов была рассчитана суточная доза в миллилитрах чистого этанола для каждого

респондента. Злоупотреблением алкоголем (ЗУА) мы считали случаи, когда суточная доза чистого этанола превышала 30 мл для мужчин и 20 мл для женщин, а кратность приема алкоголя была выше одного раза в месяц. В результате анализа были сформированы три группы по степени интенсивности данного ФР: ЗУА-респонденты; лица с умеренным потреблением алкоголя (УПА); не употребляющие алкоголь респонденты.

Для анализа ФР «лишний вес» была использована общепринятая классификация, основанная на индексе массы тела (ИМТ). Под термином «лишний вес» мы понимаем случаи, когда ИМТ ≥ 25 кг/м².

Оценка уровня физической активности (ФА) определялась с помощью следующих вопросов: «Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями?»; «Каким видом физических упражнений Вы занимаетесь (утренняя гимнастика, посещение спортивного зала или бассейна)?»; «Сколько минут Вы выделяете на физические упражнения минимально и максимально?». Для выхода из группы пациентов, имеющих гиподинамию (ГД), респондент должен положительно от-

Таблица 2

**Повозрастная распространённость факторов риска
в зависимости от возраста (в процентах)**

ФР	Год	Пол	Возрастная группа.								
			10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Курение	2002	М	18,1	57,5	61,7	62,0	53,2	43,1	28,9	14,9	27,3
		Ж	2,5	10,4	9,1	6,5	3,4	0,8	1,0	0,6	0,0
		Все	10,3	31,8	33,1	30,5	24,8	17,3	10,4	4,1	5,8
	2017	М	4,2	31,2	48,7	52,3	49,8	41,1	24,1	16,1	11,1
		Ж	1,5	3,7	7,5	6,5	4,4	3,4	2,3	1,3	0,0
		Все	2,9	16,6	27,1	26,3	23,6	18,7	9,9	5,5	1,6
ЗУА	2002	М	8,8	49,4	66,2	68,3	65,0	56,8	39,0	26,7	18,2
		Ж	5,0	24,8	27,6	24,5	20,2	11,3	5,8	2,2	4,9
		Все	6,9	36,0	45,2	43,4	39,5	29,1	17,0	8,2	7,7
	2017	М	0,0	22,9	38,0	50,3	48,4	40,8	26,6	15,4	22,2
		Ж	1,5	12,4	13,6	16,2	11,4	7,4	2,8	1,3	0,0
		Все	0,7	17,3	25,2	30,9	27,0	20,9	11,0	5,3	3,2
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	2002	М	5,3	24,3	44,1	50,5	57,5	60,2	57,2	42,6	45,5
		Ж	3,2	17,4	40,1	60,3	73,6	75,8	72,1	53,2	43,9
		Все	4,3	20,5	42,0	56,1	66,7	69,7	67,1	50,6	44,2
	2017	М	9,7	29,2	44,0	63,6	70,5	70,7	68,8	62,4	44,4
		Ж	7,7	14,6	33,2	57,5	75,1	82,1	82,3	70,7	66,0
		Все	8,8	21,5	38,4	60,2	73,2	77,5	77,6	68,4	62,9
ГД	2002	М	44,2	70,6	81,2	89,0	92,2	92,4	94,9	93,1	90,9
		Ж	50,3	76,4	85,1	91,1	93,8	95,9	96,9	97,8	97,6
		Все	47,2	73,8	83,3	90,2	93,1	94,5	96,2	96,6	96,2
	2017	М	61,1	72,3	83,6	89,4	91,6	91,8	90,7	97,3	88,9
		Ж	81,5	81,0	88,8	91,3	91,9	92,9	94,8	99,2	98,1
		Все	70,8	76,9	86,3	90,5	91,8	92,5	93,4	98,7	96,8

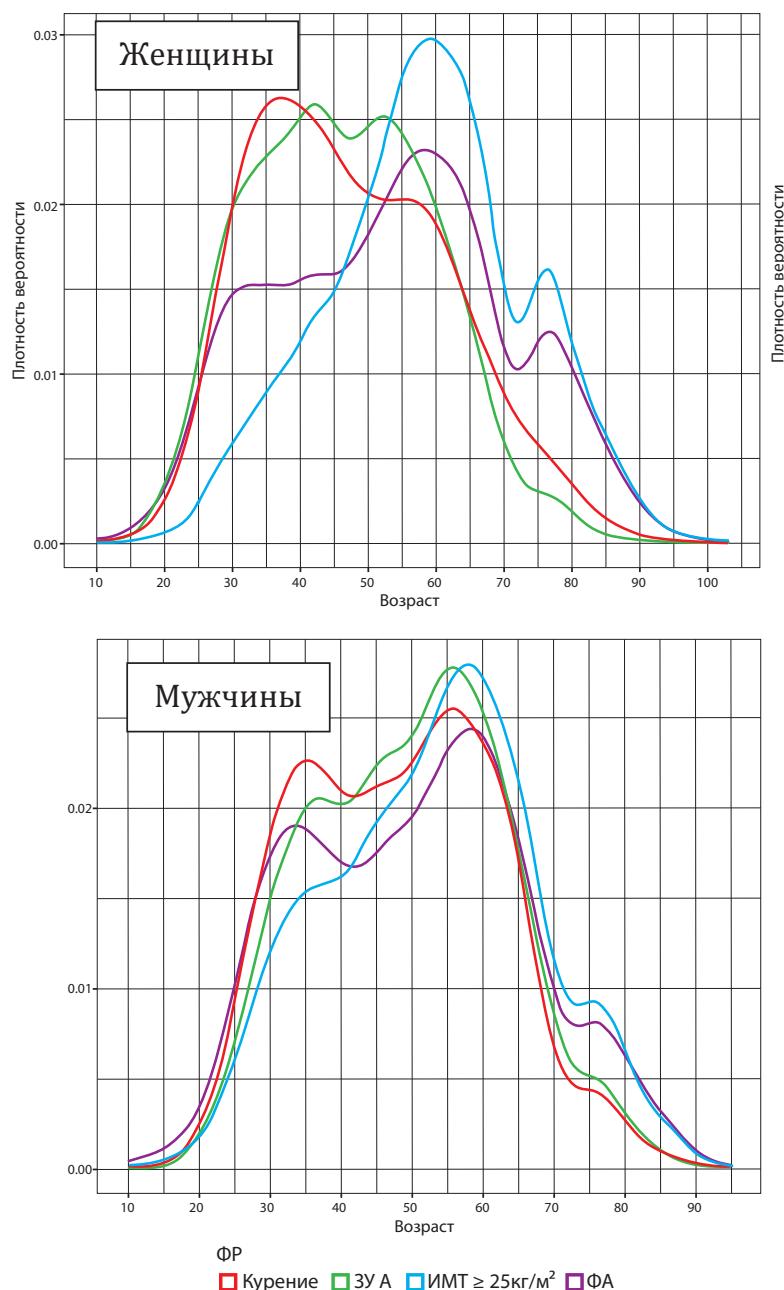


Рисунок 1. График плотности вероятности возраста в зависимости от наличия факторов риска.

ветить на вопрос о занятиях физическими упражнениями и должен тратить на занятия физкультурой 30 и более минут. Физический труд в быту (ходьба в магазин, уборка дома) и профессиональная деятельность не считались профилактической физической нагрузкой.

Таким образом были сформированы три группы респондентов: лица, имеющие абсолютную гиподинамию (АГД), которые не занимались физической культурой; респонденты с низким уровнем ФА, которые тратили на упражнения менее 30 минут; лица с достаточным уровнем ФА.

Результаты

Распространенность курения в выборке 2002 г. составила 23,2% случаев, а в 2017 г. данный показатель оказался равен 20,5% случаев (табл. 1).

Таким образом за 15 лет наблюдения распространенность курения снизилась на 2,7% ($p < 0,001$). Изучаемый фактор риска статистически значимо чаще встречался среди мужчин, чем среди женщин. Данные различия составили 43,1% (47,9% и 4,8%) в 2002 г. и 38,1% (42,6% и 4,5%) — в 2017 г. Средний ИК составил 17,5 в выборке 2002 г. и 16,9 —

в выборке 2017 г., но данные изменения не имели статистической значимости. Обращает на себя внимание, что среди мужчин за 15 лет наблюдения ИК статистически значимо снизился с 18,8 до 17,8 ($p = 0,024$), тогда как среди женщин данный показатель увеличился с 7,7 до 10,6 ($p < 0,001$). Средний возраст среди курящих респондентов в 2002 г. составил $42,0 \pm 15,2$ года, среди некурящих — $45,1 \pm 20,3$ лет ($p < 0,001$). В выборке 2017 г. данные показатели составили $48,1 \pm 13,8$ лет и $52,1 \pm 17,5$ года ($p < 0,001$) соответственно. Нужно отметить, что средний возраст выборки за 15 лет наблюдения увеличился с $44,4 \pm 19,3$ лет до $51,4 \pm 16,9$ года ($p < 0,001$). Показатель повозрастной распространённости табакокурения в выборке 2002 г. оказался максимальным в возрастной группе 30 – 39 лет и составил 33,1% случаев (табл. 2). Среди мужчин данная величина составила 62,0% в возрастной группе 40 – 49 лет, а среди женщин 10,4% в возрастной группе 20 – 29 лет. В выборке 2017 г. повозрастная распространённость курения достигла максимальных значений в возрастной группе 30 – 39 лет и составила 27,1% случаев (52,3% среди мужчин 40 – 49 лет и 7,5% среди женщин 30 – 39 лет). Величина ИК не коррелировала с по-

возрастной распространённостью курения. Максимальный ИК среди курящих респондентов в выборке 2002 г. оказался равен 37,8 в возрастной группе 70 – 79 лет (38,0 среди мужчин 70 – 79 лет и 35,5 среди женщин 70 – 79 лет). В выборке 2017 г. данный показатель достиг максимальных значений в возрастной группе 80 – 89 лет и составил 31,7 (34,2 среди мужчин 80 – 89 лет и 19,9 среди женщин 80 – 89 лет).

Доля респондентов, употребляющих алкоголь, в 2002 г. составила 60,8%, а доля ЗУА лиц составила 32,2% случаев. В выборке 2017 г. данные показатели снизились до 54,1% ($p_{17/02} < 0,001$) и 22,3% ($p_{17/02} < 0,001$), соответственно. Гендерные различия в распространённости изучаемого ФР составили 34,2% в 2002 г. и 28,9% в 2017 г. (табл. 1). Средняя доза потребляемого этанола среди употребляющих алкогольные напитки респондентов в 2002 г. составила $84,0 \pm 94,4$ мл ($120,6 \pm 111,9$ мл среди мужчин и $44,7 \pm 45,3$ мл среди женщин), в группе УПА данный показатель составил $40,0 \pm 44,7$ мл (среди мужчин $58,0 \pm 61,6$ мл среди женщин $31,2 \pm 29,9$ мл), а среди ЗУА — $123,5 \pm 108,7$ мл ($147,4 \pm 117,7$ среди мужчин и $70,6 \pm 57,2$ среди женщин). Обращает на себя внимание

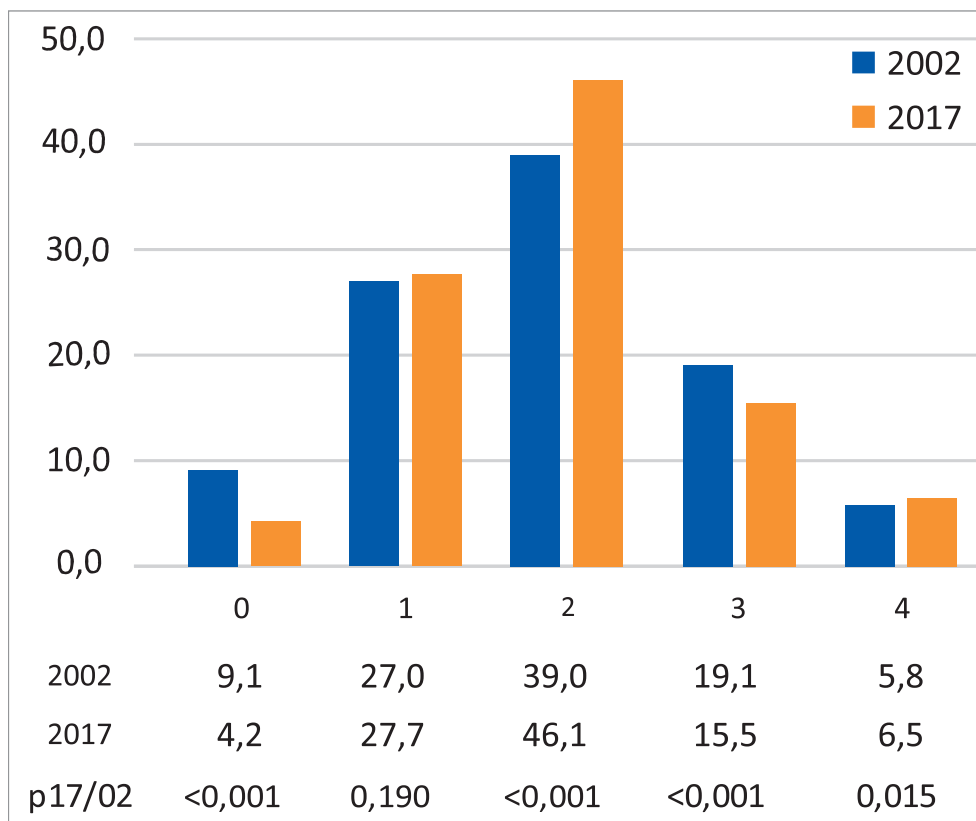


Рисунок 2. Распределение респондентов по числу факторов риска.

тот факт, что средняя суточная доза этанола у мужчин и женщин в группе УПА превышает верхнюю пороговую дозу (30 и 20 мл) для данной группы, то есть 75,5% мужчин и 88,8% женщин попали в данную группу по критерию «употребление алкоголя реже одного раза в месяц». Средний возраст среди лиц, не имеющих ФР ЗУА, составил $44,3 \pm 21,1$ лет, среди ЗУА респондентов — $44,5 \pm 14,8$ лет ($p = 0,5$). Среди мужчин неЗУА и ЗУА показатели среднего возраста статистически значимо различались и составили $38,7 \pm 21,6$ и $45,4 \pm 14,7$ лет ($p < 0,001$) соответственно, тогда как среди женщин прослеживалась обратная закономерность: $46,8 \pm 20,4$ лет (неЗУА) и $42,6 \pm 14,4$ лет (ЗУА) ($p < 0,001$). Средняя доза этанола в выборке 2017 г. среди употребляющих алкоголь лиц составила $75,4 \pm 75,5$ мл ($97,7 \pm 85,2$ мл среди мужчин и $46,0 \pm 46,3$ мл среди женщин), в группе УПА данный показатель составил $48,4 \pm 48,8$ мл ($61,2 \pm 58,4$ мл среди мужчин и $37,84 \pm 35,84$ мл среди женщин), среди ЗУА — $114,0 \pm 89,0$ мл ($129,6 \pm 91,8$ мл среди мужчин и $70,3 \pm 62,4$ мл среди женщин). Средний возраст среди неЗУА респондентов в выборке 2017 г. оказался равен $48,9 \pm 15,1$ лет и $49,0 \pm 13,5$ лет среди ЗУА лиц ($p = 0,79$). Среди мужчин неЗУА показатель среднего возраста составил $48,0 \pm 15,9$ лет, среди мужчин ЗУА — $50,0 \pm 13,5$ лет ($p < 0,001$), среди женщин неЗУА — $49,7 \pm 14,4$ лет, а среди женщин ЗУА — $46,5 \pm 13,1$ лет ($p < 0,001$). Максимальный показатель повозрастной распространенности ЗУА в выборке 2002 г. оказался в возрастной группе 30 – 39 лет и составил 45,2% случаев (табл. 2). В выборке 2017 г. эта величина оказалась равной 30,9% в возрастной группе 40 – 49 лет. Среди мужчин максимальный показатель повозрастной распространенности ЗУА в выборках 2002 и 2017 гг. составил 68,3% и 50,3%, соответственно, в возрастной группе 40 – 49 лет, а среди женщин — 27,6 и 13,6% в возрастной группе 30 – 39 лет.

Доля респондентов, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м², в выборке 2002 г. составила 46,9%. Данный показатель статистически значимо увеличился в 2017 г. до 60,0% ($p < 0,001$), также произошло увеличение распространённости ожирения на 1,2% с 14,9 до 16,1% ($p < 0,001$) (табл. 1). Доля мужчин, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м², за 15 лет наблюдения увеличилась на 16,6% ($p < 0,001$), тогда как среди женщин данные изменения составили 10,4% случаев ($p < 0,001$). Среди мужчин распространённость ожирения увеличилась на 1,5% с 8,9 до 10,4% ($p = 0,005$), а среди женщин — на

0,89% с 19,3 до 20,2% ($p = 0,15$). Средний ИМТ в выборке 2002 г. составил $25,2 \pm 4,7$ кг/м². Данный показатель увеличился за 15 лет до $26,3 \pm 4,1$ кг/м² ($p < 0,001$). В выборке 2002 г. средний ИМТ у мужчин и женщин в группе «Дефицит веса» составил $16,9 \pm 1,2$ и $17,1 \pm 1,3$ кг/м² ($p = 0,098$), в группе «Нормальный вес» — $22,4 \pm 1,7$ и $22,1 \pm 1,8$ кг/м² ($p < 0,001$), в группе «Избыточный вес» — $26,9 \pm 1,3$ и $27,2 \pm 1,4$ кг/м² ($p < 0,001$), в группе «Ожирение» — $32,5 \pm 2,5$ и $33,7 \pm 3,5$ кг/м² ($p < 0,001$) соответственно. В выборке 2017 г. гендерные различия в группе «Дефицит веса» составили $17,2 \pm 1,1$ среди мужчин и $17,5 \pm 0,8$ кг/м² среди женщин ($p = 0,19$), в группе «Нормальный вес» — $23 \pm 1,4$ и $22,6 \pm 1,6$ кг/м² ($p < 0,001$), в группе «Избыточный вес» — $27 \pm 1,3$ и $27,2 \pm 1,4$ кг/м² ($p < 0,001$), и в группе «Ожирение» — $32,6 \pm 2,9$ и $33,2 \pm 3,1$ кг/м² ($p < 0,001$) соответственно. Максимальная повозрастная распространённость критерия «Лишний вес» в выборке 2002 г. составила 69,7% в возрастной группе 60 – 69 лет (60,2% мужчин и 69,7% женщин) (табл. 2). В выборке 2017 г. данный показатель оказался максимальным в возрастной группе 70 – 79 лет и составил 77,6% (70,7% мужчин в возрастной группе 60 – 69 лет, 82,3% женщин в возрастной группе 70 – 79 лет).

За 15 лет наблюдения распространённость респондентов, имеющих достаточную физическую активность, увеличилась на 2,2% с 16,8% до 19,0% ($p < 0,001$) (табл. 1). Доля лиц, имеющих АГД, увеличилась с 71,5% до 74,0% ($p < 0,001$). То есть одновременное увеличение доли физически активных людей и лиц, имеющих АГД, произошло за счёт уменьшения лиц с низким уровнем ФА. Доля мужчин, имеющих достаточную ФА, за 15 лет увеличилась с 20,2% до 21,6% ($p = 0,045$), а доля таковых женщин увеличилась с 14,3% до 17,0% ($p < 0,001$). Доля мужчин и женщин, имеющих АГД, статистически значимо увеличилась на 3,0% и 2,1%, соответственно. Среднее время физической нагрузки среди респондентов любого уровня ФА в 2002 г. составило $44,7 \pm 40,8$ мин (среди мужчин $51,4 \pm 46,4$ мин. и среди женщин $38,9 \pm 34,2$ мин. (p м/ж $< 0,001$)). Среди лиц с достаточным уровнем ФА среднее время нагрузки составило $62,7 \pm 42,7$ мин ((среди мужчин $67,7 \pm 47,8$ мин. и среди женщин $57,3 \pm 35,8$ мин. (p м/ж $< 0,001$)). Среди лиц с низким уровнем ФА среднее время нагрузки составило $15,4 \pm 4,8$ мин. ((среди мужчин $15,8 \pm 4,8$ мин. и среди женщин $15,1 \pm 4,7$ мин. (p м/ж $< 0,001$)). Максимальный показатель повозрастной распро-

странённости ГД в выборке 2002 г. составил 96,6% в возрастной группе 80 – 89 лет (среди мужчин — 94,9% в возрастной группе 70 – 79 лет, среди женщин — 97,8% в возрастной группе 80 – 89 лет) (табл. 2). Среднее время физической нагрузки в выборке 2017 г. составило $52,7 \pm 37,8$ мин. ($59,2 \pm 40,9$ мин. среди мужчин и $47,4 \pm 34,3$ мин. среди женщин), среди лиц с достаточным уровнем ФА — $61,8 \pm 37,3$ мин. ($66,6 \pm 40,1$ мин. среди мужчин и $57,4 \pm 34$ мин. среди женщин). В выборке 2017 г. максимальная по возрасту распространённость ГД составила 98,7% (97,3% мужчин, 99,2% женщин) в возрастной группе 80 – 89 лет.

Обсуждение

За 15 лет наблюдения прослеживается положительная динамика в виде снижения распространённости вредных привычек на популяционном уровне. Данные ФР имеют выраженные гендерные различия, в первую очередь связанные с более частой встречаемостью среди мужского населения. Но следует обратить внимание на то, что снижение распространённости табакокурения в популяции произошло только среди мужчин ($47,9 - 42,6\%$, $p < 0,001$). Среди женщин распространённость курения за 15 лет статистически не изменилась ($4,8 - 4,5\%$, $p = 0,323$). Интенсивность курения, выраженная в ИК, среди мужчин за 15 лет снизилась на одну единицу, тогда как среди женщин увеличилась на 2,9 единицы. При сравнении полученных нами данных с распространённостью табакокурения в США, которая в 2017 г. составила 14,0% (15,8% мужчин, 10,4% женщин), обращает на себя внимание тот факт, что доля курящих мужчин в три раза выше в РФ, чем в США [8].

Средняя доза этанола среди мужчин, употребляющих алкоголь, за 15 лет значимо снизилась — на 22,9 мл, тогда как среди таковых женщин изменения данного показателя не имели статистической значимости (он вырос на 1,3 мл). Такая же закономерность прослеживается в группе ЗУА мужчин и женщин. В возрастных группах старше 50 лет доля курящих женщин увеличилась, а доля курящих мужчин снизилась. Полученные нами результаты согласуются со снижением объема потребления и производства алкогольной и табачной продукции в России [9, 10, 11].

Распространённость таких ФР, как ГД и «лишний вес», выше среди женщин, чем среди мужчин, гендерные различия менее вы-

ражены, чем они были при анализе вредных привычек. ГД является ведущей проблемой населения РФ ввиду колоссальной распространённости в популяции по сравнению с другими странами [12]. Из табл. 2 видно, что по возрасту распространённость такого ФР, как лишний вес, превышает 50% уже в группах респондентов старше 40 лет, а самый низкий показатель по возрасту распространённости ГД составляет 70,8% в самой молодой и физически активной группе населения от 10 до 20 лет. На графиках плотности вероятности возраста видно, что для мужчин, имеющих различные ФР, кривые похожи и пик плотности вероятности приходится на 55 – 60 лет (рис. 1).

Среди женщин, имеющих вредные привычки, пик плотности вероятности приходится на 35 – 40 лет, а среди женщин, имеющих ГД и лишний вес, — на 55 – 60 лет, то есть вредные привычки смещены в более молодые возрастные группы, а ГД и лишний вес — в старшие. Данные различия, вероятно, связаны с тем, что среди мужчин среднее число ФР в 2017 г. составило 2,3, а среди женщин — 1,7. Женщины в молодом возрасте могут быть подвержены вредным привычкам, но беременность является мощным триггером для отказа от них, а после родов появляется ГД на фоне ухода за ребенком, что приводит к увеличению массы тела. В отличие от женщин, мужчины в меньшей степени подвержены отказу от вредных привычек, поэтому имеют больше ФР. Доля респондентов, которые не имели анализируемых ФР в выборке 2017 г., составила всего 4,2% (рис. 2), чаще всего респонденты имели два ФР, а более 60% респондентов имели два и более ФР. Среднее число ФР (из четырех) у одного респондента в популяции составило $1,85 \pm 1,0$ в 2002 г. и $1,92 \pm 0,9$ ($p < 0,001$) в 2017 г. Несмотря на то, что в США доля лиц, выполняющих достаточный объём аэробных нагрузок, составляет 54,1%, доля лиц с $ИМТ \geq 25$ кг/м² в возрастной группе старше 20 лет составляет 69,9%, причём мужчины чаще имеют лишний вес (73,2%), чем женщины (66,9%) [8].

Таким образом, в РФ на фоне проводимых правительством мероприятий, направленных на пропаганду вреда курения и злоупотребления алкоголем, отмечается снижение распространённости вредных привычек. По нашему мнению, программы популяционной профилактики уделяют недостаточное внимание проблеме ГД и лишнего веса. Данные ФР имеют чрезвычайно высокую распространённость в популяции, особен-

но в возрастных группах старше 50 лет, где они становятся ведущими предикторами заболеваемости и смертности. Еще в 2014 г. был предложен законопроект компенсации работодателем и государством затрат сотрудников на занятия спортом, направленный на увеличение охвата физической культурой работающего населения. В 2014 г. опубликован приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 16 июня 2014 г. № 375н «О внесении изменения в Типовой перечень ежегодно реализуемых работодателем мероприятий по улучшению условий и охраны труда и снижению уровней профессиональных рисков», который рекомендует компенсировать работникам оплату занятий спортом в клубах и секциях. Однако в 2017 г. опубликовано письмо Министерства финансов РФ от 27.11.2017 № 03-03-06/1/78341 в

котором сказано, что расходы на оплату занятий в спортивных секциях, кружках или клубах, а также другие аналогичные расходы, произведенные в пользу работников, для целей налогообложения прибыли организаций не учитываются.

Заключение

Увеличивающаяся распространённость ГД и лишнего веса в современном обществе требует проведения оптимизации программ популяционной профилактики, которая должна повлиять на заинтересованность населения в коррекции ФР. Снижение распространённости поведенческих ФР на популяционном уровне является ведущей задачей в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А.; Деев А.Д.; Шальнова С.А. Смертность и Факторы Риска Развития Неинфекционных Заболеваний в России: Особенности, Динамика, Прогноз. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):5–13. DOI: 10.17116/terarkh20178915-13
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
3. Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977–2001 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):4–16. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16
4. Younus A, Aneni EC, Spatz ES, Osondu CU, Roberson L, Ogunmoroti O, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Outcomes of Ideal Cardiovascular Health in US and Non-US Populations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(5):649–70. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.01.019
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388–98. DOI: 10.1056/NEJMsa053935
6. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С., и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445
7. Краием Н., Поляков Д.С., Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., и др. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. *Кардиология*. 2018;58(2S):25–32. DOI: 10.18087/cardio.2439
8. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
9. Саломатин, В.А.; Романова, Н.К. Табачный Рынок России: Состояние и Тенденции. *Вестник современных исследований* 2018;2.1(17):105–108. eLIBRARY ID: 32711798
10. Мельникова, Т.Ф.; Азнабаева, Р.Н.; Конкабаева, Н.М. Анализ Российского Рынка Табачной Продукции: Законодательные Ограничения и Способы Продвижения. *Экономика и социум*. 2018;12(55):785–791. eLIBRARY ID: 37112359
11. Рощина, Я.М. Рискованное Потребление Алкоголя в России. В книге: *Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS-HSE)*. 2019.
12. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485. Erratum in: *Circulation*. 2017;135(10):e646. Erratum in: *Circulation*. 2017;136(10):e196.

Информация об авторах

Бадин Юрий Викторович, – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация. E-mail: badin-y@yandex.ru

Фомин Игорь Владимирович, – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация.

Поляков Дмитрий Сергеевич, – к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация.

Information about the authors

Yury V. Badin, docent of the department of therapy and cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: badin-y@yandex.ru FSBEI HE PRMU MOH, Nizhny Novgorod, Russia.

Dmitrii S. Polyakov, docent associated professor of the department of therapy and cardiology, FSBEI HE PRMU MOH, Nizhny Novgorod, Russia. Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Igor V. Fomin, V. G. Vogralik department of hospital therapy and general medical practice named after V. G. Vogralik FSBEI HE PRMU MOH, Nizhny Novgorod, Russia, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Получено / Received: 20.01.2021

Принято к печати / Accepted: 13.04.2021

© Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн

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

Цель: оценка эндотелиальной дисфункции и иммуногенетических механизмов её развития у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. **Материалы и методы:** в исследовании участвовало 42 пациента, имеющих рефрактерную артериальную гипертензию III степени тяжести. Средний возраст больных — $59,4 \pm 1,12$ лет. Функциональный статус эндотелиоцитов оценивался посредством проведения фармакологической пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию. Иммунологический анализ проводился методом иммуноферментного анализа (ИФА). Генетическое исследование выполнялось на геномной ДНК, взятой из образцов цельной венозной крови. **Результаты:** в 33,3% наблюдений было зафиксировано снижение резистентности эндотелиоцитов к продуктам окислительного стресса. Был выявлен дисбаланс между цитокинами провоспалительного характера (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и противовоспалительными субстратами (интерлейкин-4, интерферон- γ) в пользу первых. У больных с рефрактерной артериальной гипертензией снижение метаболической резистентности эндотелия ассоциировано с наличием полиморфизма «-174 G/C» в гене ИЛ-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α . **Выводы:** у 1/3 обследованных пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией была выявлена потеря резистентности эндотелиоцитов к действию цитотоксических продуктов, сопряжённая с гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-6, а также явлением полиморфизма «-174 G/C» в гене ИЛ-6 и «308 G/A» в гене ФНО- α .

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, цитокины, полиморфизм генов

Для цитирования: Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной артериальной гипертензии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):26-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33

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

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION

A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn

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

Objective: to assess endothelial dysfunction and its genetic and immunological mechanisms in patients with refractory arterial hypertension. **Materials and Methods:** at this study 42 patients (30 men (71.4%) and 12 women (28.6%)) with refractory arterial hypertension of III severity were examined. The patient's average age was 59.4 ± 1.12 years. The metabolic stability of the endothelium was assessed by a pharmacological test for endothelium-dependent vasodilation. Immunological analysis was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay. Genetic testing was performed on genomic DNA taken from whole venous blood samples. **Results:** in 33.3% of cases, a loss of metabolic resistance of endothelial cells to oxidative stress products was recorded. An imbalance was revealed between cytokines of a pro-inflammatory nature (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)) and anti-inflammatory substrates (interleukin-4, interferon- γ) in favor of the former. In patients with refractory arterial hypertension, a decrease in metabolic endothelial resistance is associated with the presence of «-174 G/C» polymorphism in the IL-6 gene and «308 G/A» in the TNF- α gene. **Conclusions:** in 1/3 of the examined patients with refractory arterial hypertension, there was a loss of endothelial cell resistance to the action of cytotoxic products, associated with hyperproduction of TNF- α , IL-6, as well as the presence of polymorphism «-174 G/C» in the IL-6 gene and «308 G/A» in the TNF- α gene.

Key words: refractory arterial hypertension, endothelial dysfunction, cytokines, gene polymorphism

For citation: Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. Endothelial dysfunction at refractory arterial hypertension. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(2):26-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-26-33

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

Введение

Эндоthелиальная дисфункция, сопровождающаяся дисбалансом в функционировании эндотелия в сторону вазоконстрикторов и активации воспалительного процесса и повышением протромботических свойств, играет существенную роль в прогрессировании сосудистых нарушений. В частности, на сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что эндотелиальная дисфункция является неотъемлемой составляющей артериальной гипертензии (АГ), способствуя развитию системных гемодинамических нарушений и формированию формы заболевания, устойчивой к проводимой фармакотерапии [1–3].

Основопологающее значение в патогенезе эндотелиальной дисфункции принадлежит оксидативному стрессу, который сопровождается дисфункцией фагоцитов, уменьшением активности антиоксидантной системы, разбалансировкой системы цитокинов [4, 5]. Образование свободных радикалов, в частности активных форм кислорода (АФК), происходит в организме постоянно, а свободно-радикальное окисление (СРО) является важнейшим процессом. Это необходимое звено в реакциях иммунного статуса, ключевой механизм при таких биохимических реакциях, как перекисное окисление липидов и окислительное фосфорилирование. Однако в условиях нарушения функционирования системы антиоксидантной защиты и избыточной продукции свободных радикалов СРО превращается в неспецифический патофизиологический механизм. В результате этого под действием токсичных АФК происходит повреждение липидов, белков и других субстратов, что неизбежно ведёт за собой сбой в функционировании на различном уровне (ткань, орган), в том числе развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [6].

На фоне повышенной фагоцитарной активности увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6)), происходит стимуляция экспрессии на эндотелиоцитах адгезивных молекул, металлопротеиназ, запускается воспалительный процесс в интимае сосудов. В последующем ввиду воспаления сосудистой интимы возникает патологическая депрессия секреции эндогенных вазодилатирующих субстанций, таких как оксид азота (NO), простаглицлин на фоне увеличения проницаемости эндотелия и активации системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Совокупность всех перечисленных процессов обуславливает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [7, 8].

Факт наличия эндотелиальной дисфункции как таковой традиционно выявляется у пациентов кардиоваскулярного профиля [9–12], однако в большинстве представленных в медицинской литературе исследований не изучаются иммуногенетические механизмы, ассоциированные с появлением и развитием эндотелиальной дисфункцией, и не оцениваются резервные возможности восстановления функционирования клеток эндотелия.

Несмотря на то, что высокая медико-социальная значимость проблемы эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых катастроф в настоящее время является неоспоримой, многие вопросы в этой области остаются мало изученными в экспериментальной и клинической медицине. Всесторонняя оценка эндотелиальной функции, её механизмов и факторов, влияющих на неё, будет способствовать разработке эффективных, патогенетически оправданных подходов к профилактике, ранней диагностике и борьбе с механизмами, способствующими прогрессированию кардиоваскулярной патологии, в частности, АГ, и реализации её сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — оценка эндотелиальной дисфункции и её иммуногенетических механизмов у больных рефрактерной АГ.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 42 пациента с рефрактерной АГ III степени тяжести (30 мужчин (71,4%), 12 женщин (28,6%)). Средняя продолжительность заболевания АГ — 9,9 $\pm$ 0,63 лет. Возраст пациентов — от 43 до 72 лет, в среднем — 59,4 $\pm$ 1,12 лет. Все пациенты получили необходимые сведения об этапах проведения исследования, планируемых манипуляциях и методах обследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведенное исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Для оценки функционального статуса эндотелиоцитов традиционно используется фармакологическая проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВ), основными диагностическими критериями в которой служат диаметр плечевой артерии (ДПА) и скорость кровотока (СКПА) в ней. Именно она и была проведена на первом этапе обследования пациентов. Исследование проводили в режиме двухмерного ультразвукового сканирования с помощью системы ACUSON 128XP/10 (США). В первую очередь у пациентов определяли исходные уровни ДПА и СКПА, а затем выполняли подкожную инъек-

цию 0,5 мл 0,01% раствора метахолина и фиксировали изменение анализируемых параметров. На следующий день больным выполняли аналогичную инъекцию метахолина и внутривенно вводили 5 мл 10% раствора аскорбиновой кислоты. После инъекций проводили измерение ДПА и СКПА для оценки ЭЗВ плечевой артерии. Если в ответ на введение аскорбиновой кислоты (то есть благодаря её антиоксидантным свойствам) в условиях уменьшения концентрации АФК и активности СРО наблюдалось увеличение ДПА и амплитуды вазодилатации, то делали вывод о сохранённой эндотелиальной метаболической резистентности. И напротив, если расширения артерии не происходило, это указывало на эндотелиальную дисфункцию и неспособность эндотелиоцитов противодействовать СРО [13].

Для анализа цитокин-ассоциированного повреждения интимы сосудов был проведён иммунологический анализ, включающий определение уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (интерферона- γ (ИФ- γ), рецепторного антагониста ИЛ-1 β (РАИЛ-1 β)) цитокинов в крови

[14]. Уровень исследуемых белков определяли с использованием фотометра Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия) и комплекта реактивов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» (Россия) методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу для определения нормального цитокинового статуса составили 32 здоровых донора.

Объектом для генетического анализа служила геномная ДНК из образцов цельной венозной (локтевая вена) крови. Отобранные пробы смешивались со стандартным антикоагулянтом (6% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты), затем подвергались заморозке при температурном режиме -200С и хранились до этапа выделения ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. В ходе генетического анализа определяли 3 полиморфных варианта генов: «-31 Т/С» в гене ИЛ-1 β , «-174 G/С» в гене ИЛ-6 и «308 G/А» в гене ФНО- α .

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере в пакете программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения не-

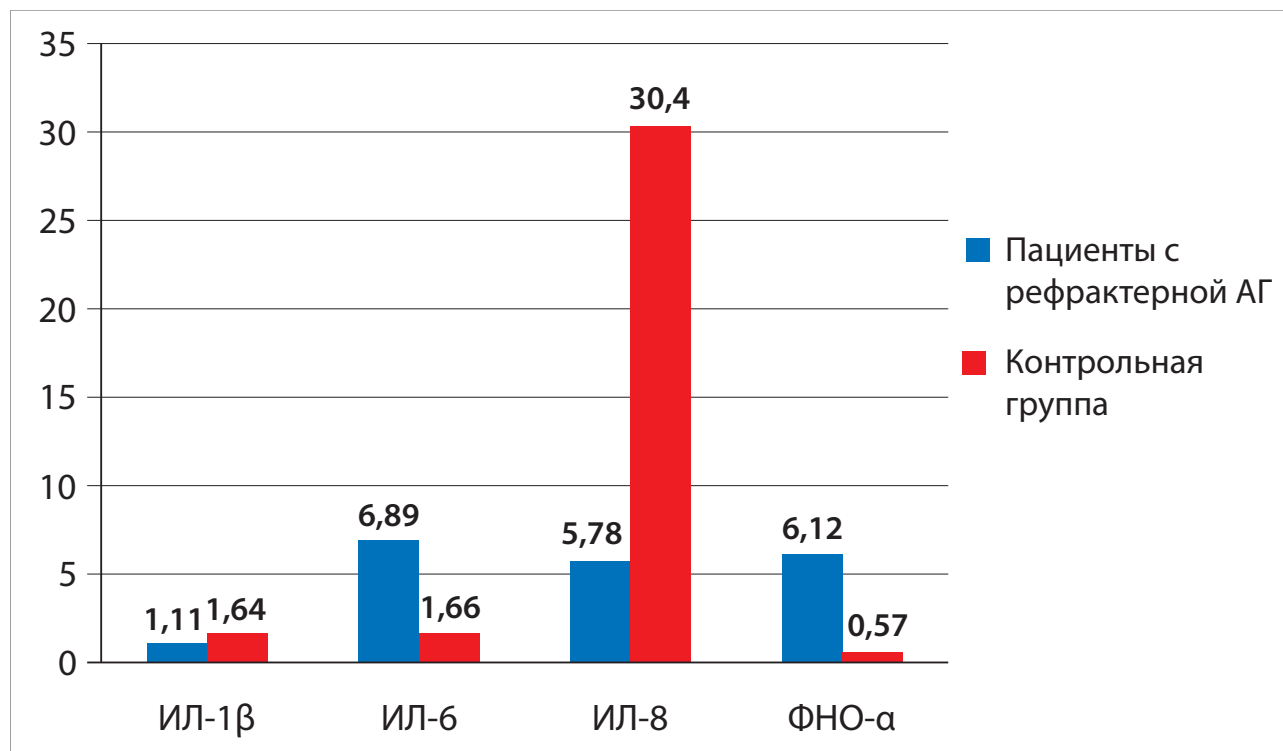


Рисунок 1. Исходный уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ (n = 42) и здоровых доноров (n = 32)

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента для независимых выборок).

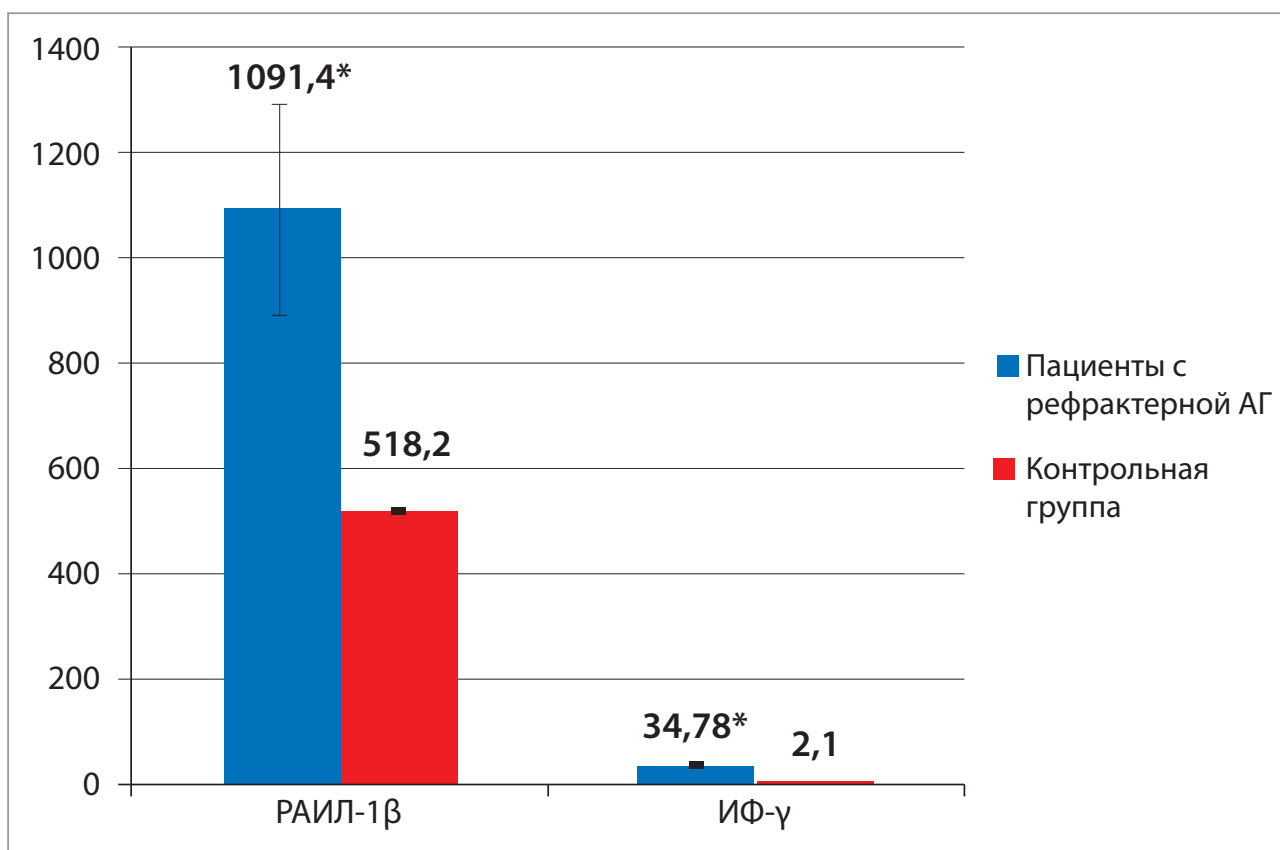


Рисунок 2. Исходный уровень противовоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ (n = 42) и здоровых доноров (n = 32)

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента для независимых выборок).

параметрических показателей использовали U-критерий Манна-Уитни. При анализе качественных показателей применяли таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 Пирсона. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходно (до введения метахолина) средний ДПА у обследуемых пациентов был равен $3,61 \pm 0,09$ мм. После подкожной инъекции его увеличение было незначительным ($3,71 \pm 0,25$ мм). Начальная линейная СКПА в среднем составляла $33,99 \pm 4,36$ см/с, а после фармакологической пробы — до $50,64 \pm 1,61$ см/с. Амплитуда реактивной гиперемии (АРГ) — $37,91 \pm 0,19\%$.

Результатом проведения второй фармакологической пробы с аскорбиновой кислотой стало увеличение ДПА до $3,82 \pm 0,28$ мм, а СКПА — до $57,07 \pm 1,83$ см/с.

Сравнительный анализ индивидуальных показателей, зафиксированных в ходе выполненной пробы, позволил выявить среди пациентов с рефрактерной АГ, подгруппы с различным функциональным статусом эндотелиоцитов. Первую

подгруппу составили 14 человек (33,3%), у которых введение аскорбиновой кислоты не вызывало увеличения ДПА и СКПА, а вторую — 28 обследуемых (66,7%), у которых введение антиоксиданта сопровождалось противоположными реакциями. При этом у 28 пациентов с выраженной метаболической устойчивостью эндотелиоцитов амплитуда ЭЗВ составила $8,49 \pm 0,65\%$, а АРГ — $81,45 \pm 3,12\%$, а у 14 больных с отсутствием резистентности эндотелия к СРО данные показатели составили лишь $3,42 \pm 0,87\%$ и $40,52 \pm 3,94\%$, соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у больных рефрактерной АГ при высокой метаболической устойчивости эндотелия его основная сосудодвигательная функция в условиях стимуляции эндотелиальных холинорецепторов выполнялась более активно.

Что касается результатов иммунологического анализа, то исходный цитокиновый профиль пациентов с рефрактерной АГ представлен на рис. 1–2.

Как видно из представленных на рис. 1–2 данных, у обследуемых пациентов с рефрактерной АГ содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α в 4,15 и 10,7 раза ($p < 0,001$)

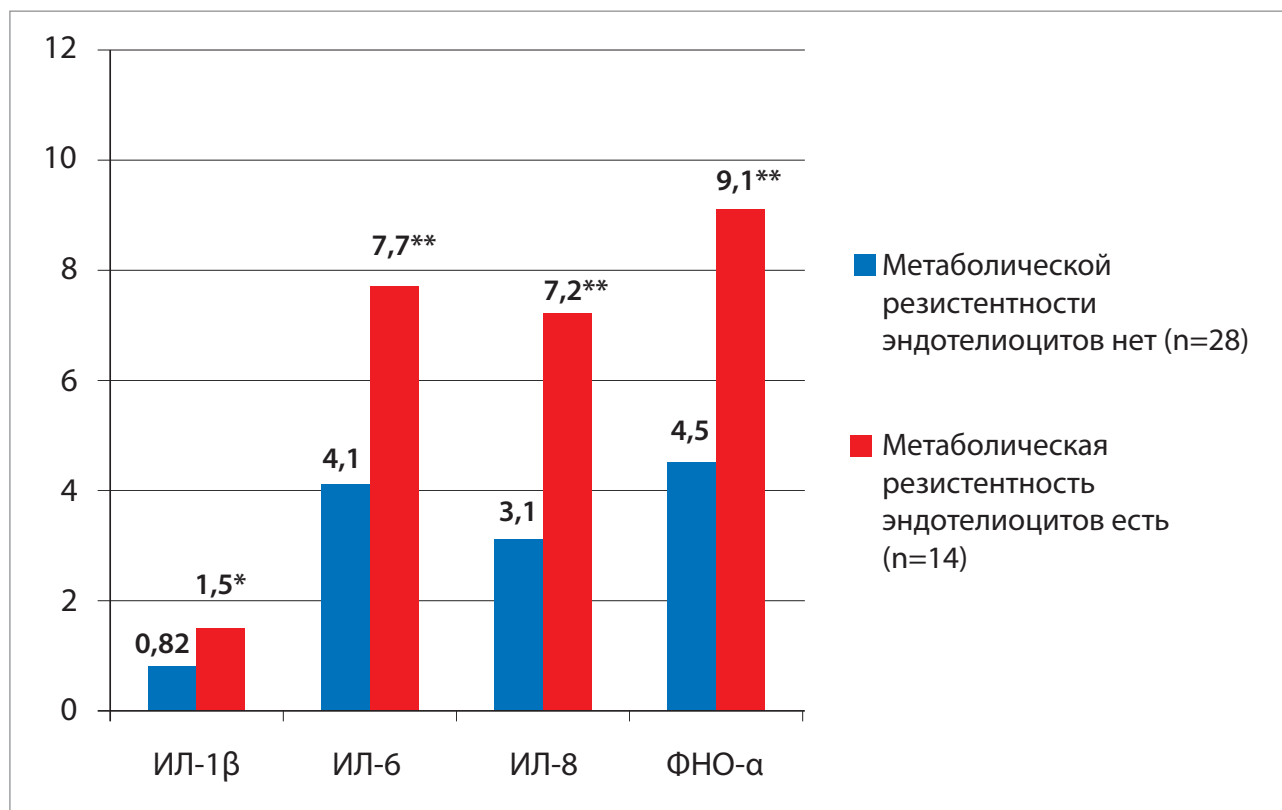


Рисунок 3. Уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ при различном функциональном статусе эндотелиоцитов

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$ (по U-критерию Манна-Уитни).

соответственно превышало таковое в крови здоровых доноров (контрольная группа), а уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 был снижен на 32,3% ($p < 0,05$) и 81% ($p < 0,001$) соответственно. В отношении цитокинов противовоспалительного спектра активности следует отметить, что уровень РАИЛ-1β и ИФ-γ был увеличен в 2,1 и 16,6 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Важно подчеркнуть, что состояние цитокинового профиля у больных с рефрактерной АГ соотносилось с функциональным состоянием эндотелиоцитов, о чём свидетельствуют данные, проиллюстрированные на рис. 3–4. Таким образом, сравнительный анализ цитокинового профиля пациентов с рефрактерной АГ при различном функциональном статусе эндотелиальной системы у пациентов с нарушением метаболической устойчивости эндотелия выявил статистически значимо ($p < 0,05$) повышенные уровни провоспалительных цитокинов. При этом содержание противовоспалительных цитокинов в крови в подгруппах больных достоверно не различалось.

Результаты, полученные в ходе выполненного корреляционно-регрессионного анализа, выявили тесную прямую связь между показателем

СКПА на фоне стимуляции холинорецепторов эндотелия и содержанием цитокинов: ФНО-α ($r = 0,76$, $p < 0,001$), ИЛ-6 ($r = 0,71$, $p < 0,001$), ИФ-γ ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

Наконец, данные проведенного генетического анализа позволили выявить среди пациентов с рефрактерной АГ высокую частоту феномена полиморфизма. Так, его вариант «-31 Т/С» гена ИЛ-1β был обнаружен у 22 (52,4%), «-174 Г/С» гена ИЛ-6 — у 27 (64,3%), а «308 Г/А» гена ФНО-α — у 35 (83,3%) обследуемых нами пациентов. Таким образом, наиболее часто наблюдался полиморфизм «308 Г/А» в гене ФНО-α, что, очевидно, способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

В табл. 1–3 отражены результаты, полученные при оценке сопряжения резистентности эндотелия и полиморфизма в соответствующих генах цитокинов.

Было установлено, что устойчивость эндотелиоцитов к СРО у больных рефрактерной АГ была ассоциирована с феноменом полиморфизма «-174 Г/С» гена ИЛ-6 ($p = 0,009$) (табл. 2) и «308 Г/А» гена ФНО-α ($p = 0,02$) (табл. 3), но не была связана с полиморфным вариантом «-31 Т/С» гена ИЛ-1β ($\chi^2 = 0,44$) (табл. 1).

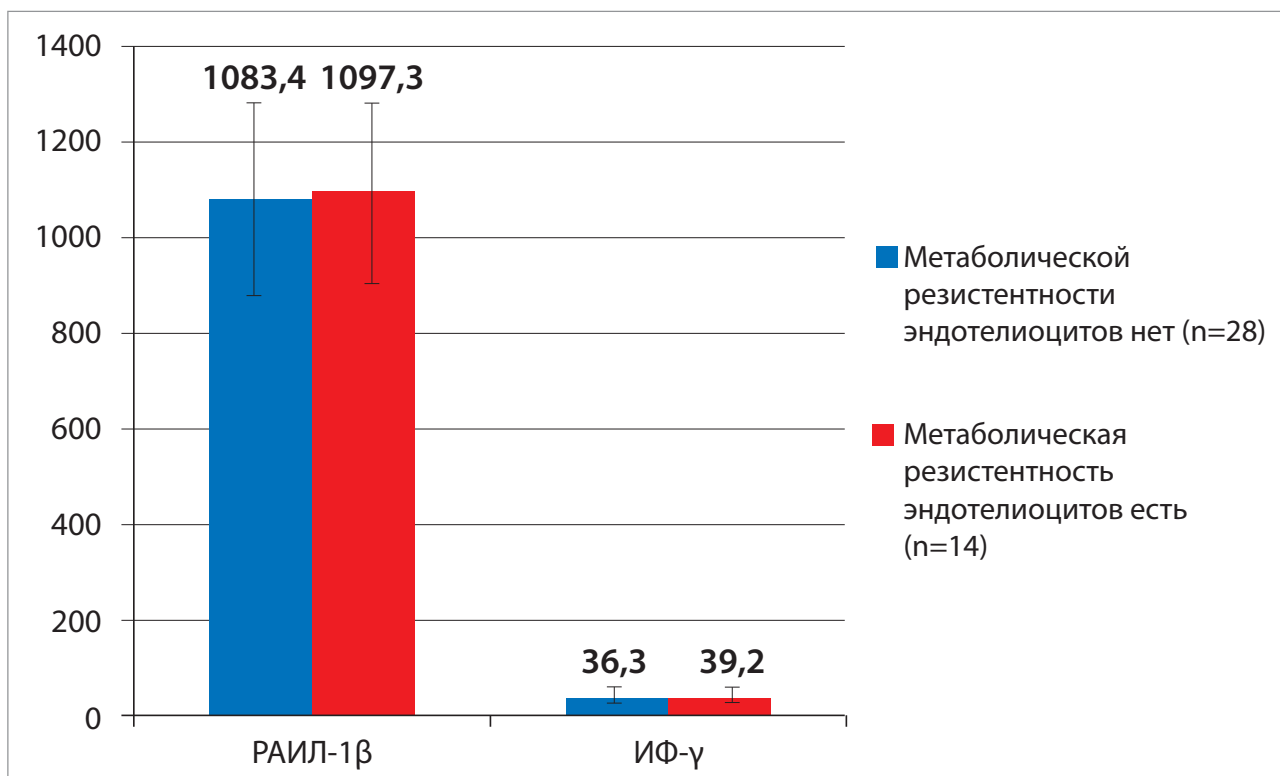


Рисунок 4. Уровень провоспалительных цитокинов (пг/мл) у пациентов с рефрактерной АГ при различном функциональном статусе эндотелиоцитов

Обсуждение

Проведённая на первом этапе исследования сосудистая проба с метахолином, стимулирующим мускариновые холинорецепторы, позволила изучить у пациентов с рефрактерной АГ изменение артериального кровотока как маркера обеспечения сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия. Выявленное незначительное расширение ПА свидетельствовало о наличии у пациентов с рефрактерной АГ эндотелиальной дисфункции. Дальнейшая оценка показателей артериального кровотока выполнялась в пробе с аскорбиновой кислотой — сильного антиоксиданта, способного нейтрализовать ряд АФК [13]. В результате было установлено, что в 1/3 случаев спровоцированного введением аскорбиновой кислоты ЭЗВПА не происходило, что служило доказательством неспособности эндотелиоцитов противостоять СРО даже в условиях снижения его активности. У 2/3 обследованных больных введение антиоксиданта, напротив, сопровождалось повышением ДПА и СКПА, что указывало на имеющуюся метаболическую устойчивость эндотелия и возможность выполнения основной сосудодвигательной функции при сохранении сенситивности рецепторов.

В последующем нами был выполнен анализ цитокин-обусловленного повреждения интимы

сосудов, сопровождающего рефрактерную АГ. Как известно, цитокины, обладая плеiotропностью, представляют собой одни из основных медиаторов, определяющих эндотелиальную функцию. В частности, провоспалительные цитокины рассматриваются как корреляты прогрессирования дисфункции эндотелия [15, 16]. Обнаруженные ассоциативные связи позволили заключить наличие регуляторного воздействия иммунологической составляющей на функциональное состояние эндотелиоцитов. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при рефрактерной АГ коррелирует с эндотелиальной дисфункцией: так, у обследуемых больных уровень ИЛ-6 и ФНО-α в 4,15 и 10,7 раза ($p < 0,001$) соответственно превышал контрольные значения здоровых доноров. В отношении провоспалительных цитокинов следует отметить, что содержание РАИЛ-1β и ИФ-γ было увеличено в 2,1 и 16,6 раза ($p < 0,001$) соответственно, однако такое повышение, на наш взгляд, следует рассматривать в качестве компенсаторного механизма по ограничению воспалительной реакции, который активизируется вне зависимости от степени эндотелиальной дисфункции.

Общеизвестно, что «иммунный профиль» предопределяет явление полиморфизма генов цитокинов, и в своём провоспалительном варианте данный феномен обуславливает повышенную

Таблица 1

**Сопряжённость эндотелиальной метаболической резистентности
с полиморфизмом «-31 Т/С» в гене ИЛ-1β**

Эндотелиальная метаболическая резистентность	Полиморфизм «-31 Т/С» в гене ИЛ-1β, Абс. (%)		Всего
	есть	нет	
есть	9 (37,5)	5 (27,8)	14
нет	15 (62,5)	13 (72,2)	28
Всего:	24 (100)	18 (100)	42
$\chi^2=0,44$; $p=0,51$			

Таблица 2

**Сопряжённость эндотелиальной метаболической резистентности
с полиморфизмом «-174 G/C» в гене ИЛ-6**

Эндотелиальная метаболическая резистентность	Полиморфизм «-174 G/C» в гене ИЛ-6, Абс. (%)		Всего
	есть	нет	
есть	11 (52,4)	3 (14,3)	14
нет	10 (47,6)	18 (85,7)	28
Всего:	21 (100)	21 (100)	42
$\chi^2=6,86$; $p=0,009$			

Таблица 3

**Сопряжённость эндотелиальной метаболической резистентности
с полиморфизмом «308 G/A» в гене ФНО-α**

Эндотелиальная метаболическая резистентность	Полиморфизм «308 G/A» в гене ФНО-α, Абс. (%)		Всего
	есть	нет	
есть	10 (47,6)	4 (19,0)	14
нет	11 (52,4)	17 (81,0)	28
Всего:	21 (100)	21 (100)	42
$\chi^2=5,48$; $p=0,02$			

активность иммунной системы. Однако нельзя забывать о том, что АГ является заболеванием многофакторной природы, поэтому в этом случае знания «продукта» гена, его эффекта на функциональные свойства белка оказывается недостаточно, и многое зависит от индивидуальных особенностей и экзогенных условий [16, 17]. По результатам проведённого нами анализа снижение метаболической резистентности эндотелия было ассоциировано с наличием полиморфизма «-174 G/C» в гене ИЛ-6 и «308 G/A» в гене ФНО-α. Таким образом, выполненные генетические исследования позволили выявить у пациентов с рефрактерной АГ высокую встречаемость явления полиморфизма генов, кодирующих «ранние» реакции воспалительного процесса и иммунного ответа. Это, безусловно, в дальнейшем способ-

ствует ограничению функционала эндотелиоцитов и прежде всего их вазодилаторного потенциала и метаболической резистентности.

Выводы

1. У пациентов с рефрактерной АГ в 33,3% случаев выявляется снижение метаболической эндотелиальной резистентности и способности к ЭЗВ.
2. При рефрактерной АГ имеет место значимая разбалансировка между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону первых.
3. Эндотелиальная дисфункция при рефрактерной АГ сопряжена с феноменом полиморфизма «-174 G/C» гена ИЛ-6 и «308 G/A» ген ФНО-α.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ватутин Н.Т., Складная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(4):23-27. eLIBRARY ID: 32464174
2. Чернявская Т., Задионченко В., Данилова Н., Гринева З. Резистентная артериальная гипертензия: дифференцированный подход к терапии. *Врач*. 2014;5:6-12. eLIBRARY ID: 21564784
3. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62-68. eLIBRARY ID: 41525695
4. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз. *Проблемы клинической медицины*. 2012;1:18-26. eLIBRARY ID: 35567825
5. Шинетова Л.Е., Омар А., Елубаева Л., Акпарова А.Ю., Берсимбаев Р.И. Цитокины и артериальная гипертензия. *Вестник КазНМУ*. 2017;1:264-278. eLIBRARY ID: 35016376
6. Тюрников И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Доркина Е.Г., Снигур Г.Л. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013;11(1):14-25. eLIBRARY ID: 20183430
7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;13(3):18-41. eLIBRARY ID: 20724602
8. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149-54. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001785
9. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
10. Viera A.J., Hinderliter A.L. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *American Family Physician*. 2009;10:863-869.
11. Власов С.П., Ильченко М.Ю., Казаков Е.Б. *Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия*. Самара: Офорт, 2010.
12. Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарцин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярной фармакогенетические аспекты. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):64-68. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
13. Storch A.S., de Mattos J.D., Alves R., Rocha H.N.M. Methods of endothelial function assessment: description and applications. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2017;30(3):262-273. DOI: 10.5935 / 2359-4802.20170034
14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб: Фолиант, 2008.
15. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А. Функция эндотелия и уровень мозгового натрийуретического пептида у мужчин с систолической сердечной недостаточностью в разных возрастных группах. *Цитокины и воспаление*. 2009;1:34-37.
16. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундаментальные исследования*. 2014;4-1:198-204. eLIBRARY ID: 21309262
17. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Горяйнова С.В., Спирыкина Я.Г., Наседкина Т.В., Архипова В.С., Козина А.А. Изучение генетических полиморфизмов у больных с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):6-10. eLIBRARY ID: 35040314

Информация об авторах

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

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

Information about the authors

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

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

Получено / Received: 14.05.2021

Принято к печати / Accepted: 01.06.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-34-43

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ФАКТОРОВ РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Т.В. Ставенчук^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}, И.А. Шелестова^{1,2}, К.О. Барбухатти^{1,2},
М.В. Колодина¹, В.А. Порханов²

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Цель: провести сравнительный анализ выживаемости и факторов риска развития болезни коронарных артерий сердечного трансплантата в раннем и позднем периодах после трансплантации сердца. **Материалы и методы:** в «Научно-исследовательском институте – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» проведён ретроспективный анализ 58 реципиентов с болезнью коронарных артерий трансплантата сердца (БКАТС). Критерии включения — пациенты с васкулопатией: I группа — реципиенты с БКАТС до 3 лет от момента выполнения трансплантации сердца (ТС); II группа — реципиенты с развитием БКАТС после 3 лет от момента выполнения ТС. Мониторинг проводили с помощью эндомиокардиальной биопсии, коронароангиографии, иммунологического исследования. **Результаты:** выживаемость в I группе — 51,9%, во II группе — 64,5%. При изучении влияния возрастной категории на выживаемость выявлено, что принадлежность к возрастной категории влияет на выживаемость в I группе ($p=0,023$). Риск смерти в I группе в 1,7 (0,59 – 4,85) раза выше в сравнении со II группой. При сочетании БКАТС с клеточным и гуморальным отторжением в I группе риск смертельного исхода достоверно выше в 2,75 (1,58 – 4,78) раза ($p=0,010$). Частота рецидивов БКАТС не оказывает значимого влияния на выживаемость у реципиентов с БКАТС в двух группах. Одним из значимых факторов риска в двух группах, оказывающих влияние на развитие БКАТС, является цитомегаловирусная инфекция. Фактором, влияющим на летальный исход в двух группах, является клеточное отторжение.

Ключевые слова: болезнь коронарных артерий сердечного трансплантата, клеточное отторжение, гуморальное отторжение, трансплантация сердца, факторы риска, риск смерти

Для цитирования: Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Колодина М.В., Порханов В.А. Анализ выживаемости и факторов риска у реципиентов с болезнью коронарных артерий сердечного трансплантата. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):34-43. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-34-43

Контактное лицо: Татьяна Владимировна Ставенчук, brilliant595@yandex.ru

ANALYSIS OF SURVIVAL AND RISK FACTORS IN RECIPIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE OF A HEART TRANSPLANT

T.V. Stavenchuk^{1,2}, E.D. Kosmachova^{1,2}, I.A. Shelestova^{1,2}, K.O. Barbukhatty^{1,2},
M.V. Kolodina¹, V.A. Porkhanov^{1,2}

¹S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: to conduct a comparative analysis of survival rate and development of heart transplant coronary artery disease risk factors during early and late post-transplantation periods. **Materials and methods:** a retrospective analysis of 58 patients with was conducted in S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar. Inclusion criteria were patients with vasculopathy; group №1 — recipients with heart transplant coronary artery disease up until 3 years after heart transplantation; group №2 — recipients with heart transplant coronary artery disease 3 years after heart transplantation. Endomyocardial biopsy, coronary angiography and immunological examination were used for monitoring heart recipients. **Results:** survival rate in group №1 — 51,9%; in group №2 — 64,5%. During studying the influence of age category on survival rate it was discovered that belonging to the age category influences on the survival rate in group №1, $p=0,023$. Death risk in group №1 is 1,7 (0,59 – 4,85) times higher in comparison with group №2. When combined heart transplant coronary artery disease with cellular and humoral rejection in group №1 death risk is reliably 2,75 (1,58 – 4,78) times higher ($p=0,010$). The

frequency of heart transplant coronary artery disease recurrence does not have a meaningful impact on the survival rate of the recipients with heart transplant coronary artery disease in both groups. One of the meaningful risk factors in two groups, which affects heart transplant coronary artery disease development is cytomegalovirus infection. Cellular rejection is also a fact which influences lethal outcome.

Keywords: heart transplant coronary artery disease, cellular rejection, humoral rejection, heart transplantation, risk factors, risk of death

For citation: Stavenchuk T.V., Kosmachova E.D., Shelestova I.A., Barbukhatty K.O., Kolodina M.V., Porkhanov V.A. Analysis of survival and risk factors in recipients with coronary artery disease of a heart transplant. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):34-43. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-34-43

Corresponding author: Tatyana V. Stavenchuk, brilliant595@yandex.ru

Введение

Болезнь коронарных артерий сердечного трансплантата (БКАТС) представляет хроническую форму отторжения, клиническими проявлениями которой являются нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, дисфункция трансплантата [1,2,3, 4,5,6]. В соответствии с данными 35-го Международного регистра Трансплантации сердца и легких ISHLT БКАТС в течение одного года развивается у 8% реципиентов после ТС, в течение 10 лет — у 47%, 15 лет — у 56%, 20 лет — у 59% [7]. Обнаружение БКАТС у реципиентов сердца способствует увеличению риска смерти в 2 раза [1,2,3,4,5,6]. Основным методом лечения васкулопатии является ретрансплантация, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) используется в качестве временной стратегии.

К патофизиологическим процессам васкулопатии относятся иммунные факторы, неиммунно-медиаторное воспаление с повреждением стенки сосудов [8,9]. Среди неиммунных факторов риска можно выделить ишемическое реперфузионное повреждение сердца реципиента, использование кардиopleгического раствора, возраст донора и реципиента, причину смерти мозга донора, ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гипергомоцистеинемию, цитомегаловирусную инфекцию, статус перед ТС по UNOS. К иммунно-воспалительным факторам с целью ранней диагностики васкулопатии относят уровень донор-специфичных анти-HLA антител, de novo анти-HLA антител, антител против гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина К, С-реактивный белок, VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистой клетки-1), уровни эндотелиальных miR-126-5p и miR-92a-3p, активация и отложение продуктов деградации c4d. Лечение эпизодов отторжения в течение первого года также является фактором риска развития васкулопатии [8,9,10].

К основным методам диагностики БКАТС относят коронароангиографию, однофотонную когерентную томографию, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию, стресс-эхокардиографию, speckle-tracking echocardiography [11,12].

К достижениям трансплантологии последних лет можно отнести проведение профилактических мероприятий в отношении некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия, ожирение, курение, сахарный диабет), повышение уровня выживаемости в течение первого года после трансплантации, прогресс в контроле острого отторжения сердечного трансплантата, успех в профилактике и лечении цитомегаловирусной инфекции, в персонализированном подходе при подборе иммуносупрессивной терапии [4,13].

Несмотря на большое количество материалов в зарубежной и отечественной литературе, посвященных изучению факторов риска васкулопатии, одной из важных целей трансплантологии остается снижение распространенности БКАТС в послеоперационном периоде, что приведет к улучшению отдаленных результатов и качества жизни у реципиентов сердца. Прогнозирование риска развития БКАТС является необходимым в профилактике дисфункции трансплантата, позволяет индивидуализировать и рационализировать ведение реципиентов.

Цель исследования — провести сравнительный анализ выживаемости, оценку факторов риска с последующей стратификацией степени риска развития болезни коронарных артерий сердечного трансплантата в раннем и позднем периодах после трансплантации сердца.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. В ГБУЗ «НИИ ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповско-

го» проведён ретроспективный анализ 210 реципиентов сердца с 03.2010 г. по 02.2021 г., из них с БКАТС 58 реципиентов (27,7%). Пациентов с васкулопатией разделили на две группы: I группа — с васкулопатией, выявленной в течение первых трёх лет с момента выполнения трансплантации сердца (ТС), $n = 27$ (24 мужчины, 3 женщины). Средний возраст реципиентов в I группе — $Me (Q1 - Q3): 56 (48 - 51)$, $p = 0,034$. II группа — реципиенты с васкулопатией, выявленной после трёх лет с момента выполнения операции ТС, $n = 31$ (27 мужчин, 4 женщины). Средний возраст во II группе — $Me (Q1 - Q3): 62 (55 - 62)$, $p = 0,034$.

На амбулаторном этапе проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, контроль уровня концентрации иммуносупрессивных препаратов, рентгенографию органов грудной клетки и маммографию, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, методу speckle-tracking echocardiography, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультации онколога, окулиста и других специалистов. На госпитальном этапе выполнялась эндомиокардиальная биопсия с последующим проведением иммуногистохимии, верификацией диагноза клеточного и гуморального отторжения и оценкой степени тяжести. С целью выявления и оценки степени тяжести коронарного атеросклероза проводилась коронароангиография. Динамическое отслеживание посттрансплантационных антител к комплексу HLA проводилось с помощью иммунологического исследования на 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяцы после ТС [14,15,16,17]. В ходе анализа были выделены предтрансплантационные и посттрансплантационные факторы риска, влияющие на выживаемость реципиентов сердца с БКАТС. Среди предтрансплантационных факторов оценивали возраст и пол реципиента, диагноз перед ТС, статус реципиента перед ТС по UNOS. Среди посттрансплантационных — анализировали суммарно выявленные донор-специфические и неспецифических ранние и поздние посттрансплантационные антитела к комплексу HLA, эпизоды клеточного или гуморального отторжения, выявление цитомегаловирусной инфекции, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек.

Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS Statistics 23, Statistica 10, MedCalc 12.5. Статистическое описание изучаемых признаков производилось с использованием мер средних тенденций (среднее арифметическое и медиана

(для признаков, не подчиняющихся нормальному распределению)) и разброса (стандартное отклонение и межквартильный размах). Проверка формы распределения признаков производилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Оценка различий в частоте встречаемости отдельных категорий неметрических признаков производилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, анализ влияния факторов риска на вероятность неблагоприятного исхода — с помощью расчёта относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с расчетом доверительных интервалов (CI 95%). Сила связи между нормально распределёнными количественными признаками измерялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, между признаками, не подчиняющимися нормальному распределению, — с помощью коэффициента Спирмена, между категориальными признаками — с помощью коэффициента Крамера (V). Выживаемость оценивалась с помощью метода Каплана-Майера. Многофакторный и дисперсионный анализ использовался с целью выявления статически значимого фактора, оказывающего влияние на развитие БКАТС. Для прогнозирования риска смертельного исхода после ТС под влиянием факторов риска во временном промежутке до 10 лет был использован анализ выживаемости с применением регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистическая достоверность влияния факторов риска признавалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Общее количество реципиентов, подлежащих трансплантации сердца с 2010 по 2021 гг., составило 210 человек. Свобода от болезни коронарных артерий сердечного трансплантата (БКАТС) к 3-му году после ТС составила 90 %, к 5-му году — 80 %, к 8-му году — 68 %, к 10-му году — 42 %. БКАТС в сочетании с инфарктом миокарда наблюдалась у 6 реципиентов, БКАТС в сочетании с нарушениями ритма сердца — у 7 человек. Чрескожная транскатетерная ангиопластика коронарных артерий (ЧТКА) выполнена 17 реципиентам, из них повторно — у 3 реципиентов сердца. Среднее время имплантации ЧТКА — $3 \pm 0,3$ года.

На первом этапе представлена половозрастная характеристика реципиентов в обеих группах (табл. 1). Из таблицы видно, что преобладают в I группе реципиенты в возрастном диапазоне 51–60 лет, во II группе — старше 60 лет. В обеих группах преобладают мужчины.

Таблица 1

Половозрастная характеристика в группах I – II

Социо-демографические характеристики	БКАТС в течение первых 3-х лет (n=27)	БКАТС после 3-х лет (n=31)	p
Мужчины	24 (88,9)	27 (87,1)	0.834 ^{a)}
Женщины	3 (11,1)	4 (12,9)	
До 40 лет	3 (11,1)	3 (9,7)	0.861 ^{b)}
41 – 50 лет	7 (25,9)	2 (6,5)	0.042 ^{b)}
51 – 60 лет	10 (37,0)	9 (29,0)	0.517 ^{b)}
Старше 60 лет	7 (25,9)	17 (54,8)	0.026 ^{b)}
Средний возраст Me (Q1-Q3)	56 (48-51)	62 (55-62)	0.034 ^{c)}

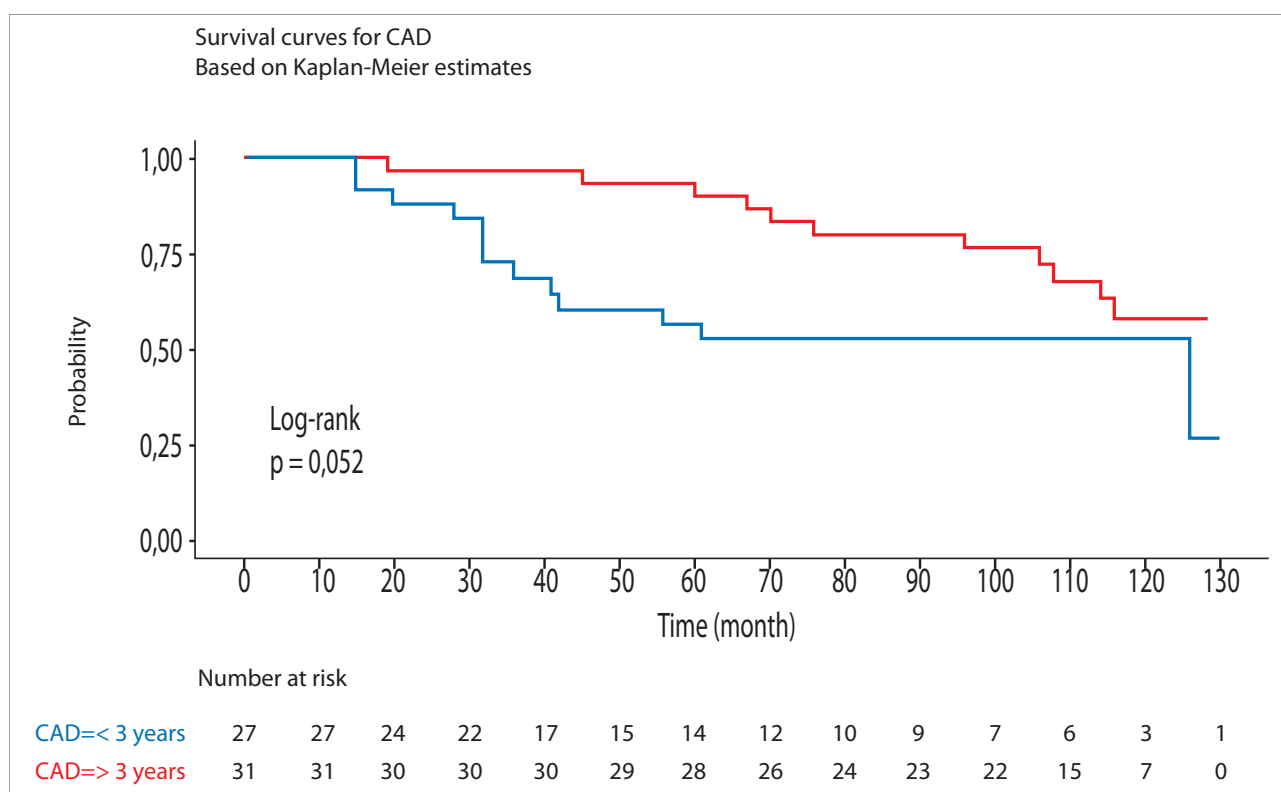


Рисунок 1. Выживаемость реципиентов с БКАТС в I группе (до 3-х лет после ТС), во II группе (спустя 3 года после ТС).

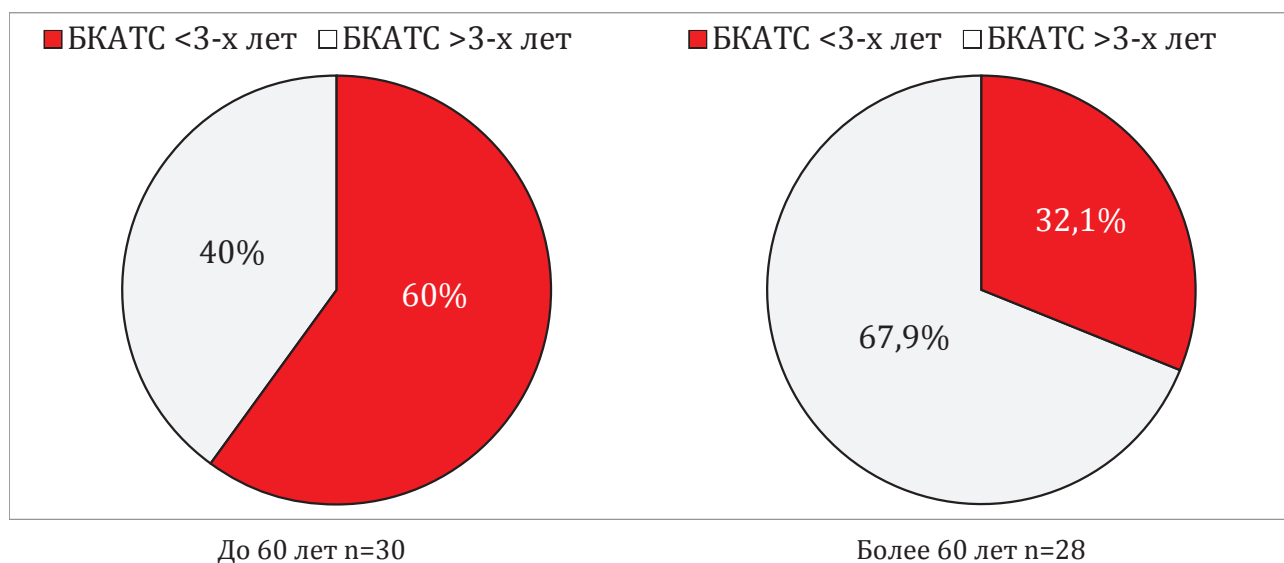


Рисунок 2. Влияние возрастной категории на выживаемость у реципиентов с БКАТС в I группе и во II группе.

При статистических расчётах использовались тест Хи-квадрат, b z-тест для равенства долей, Manna-Whitney U-test.

Следующим этапом мы рассчитали десятилетнюю выживаемость реципиентов в общей популяции, а также в каждой из групп с БКАТС. Показали влияние возрастной категории, рецидивов клеточного и гуморального отторжения, прогрессирования БКАТС на выживаемость у реципиентов на ранней и поздней стадиях БКАТС.

Выживаемость реципиентов в общей популяции к 10-му году составила 53 %, у реципиентов, успешно проживших первый год после ТС, — 62 %. Выживаемость реципиентов с васкулопатией в I группе в течение первых 3-х лет после ТС — 51,9 %, во II группе — 64,5 % (рис. 1).

Как видно из полученных результатов, существенных различий между выживаемостью реципиентов в общей популяции и с БКАТС за 10-летний период не выявлено. Такие же результаты получены в исследовании Van Kerr Jan M. et al., в котором не было существенных отличий в выживаемости в группе реципиентов без васкулопатии и с васкулопатией сердечного трансплантата. Это можно объяснить поздним развитием БКАТС и своевременным восстановлением коронарного русла с помощью интервенционной хирургии [17].

При изучении влияния возрастной категории на выживаемость выявлено, что принадлежность к возрастной категории оказывает статистическое влияние на выживаемость в I группе ($p = 0,023$). Принадлежность пациен-

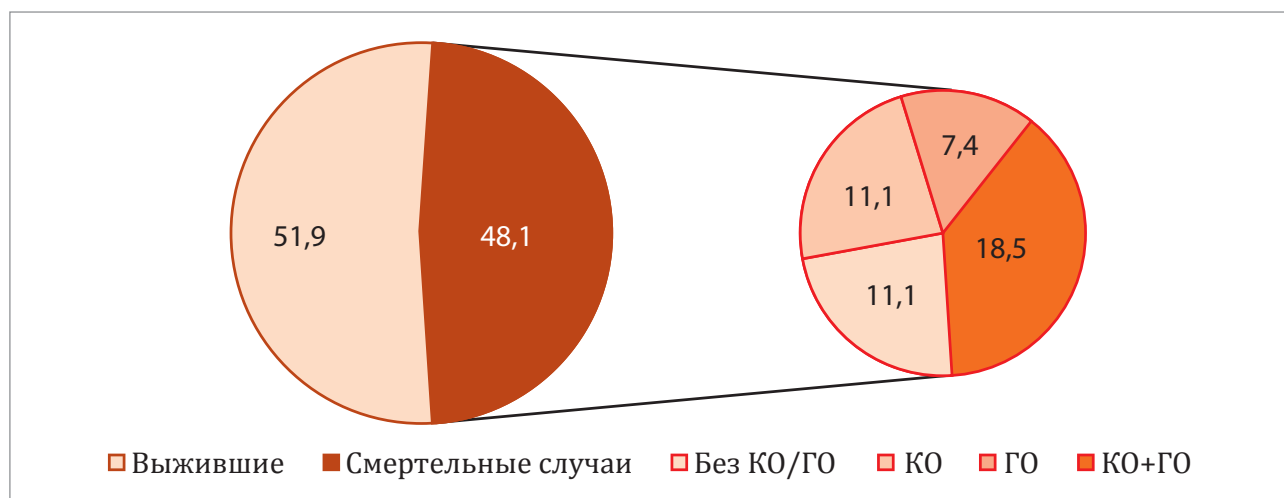


Рисунок 3. Риск смерти в I группе в зависимости от частоты встречаемости эпизодов клеточного и гуморального отторжения.

Примечание: КО — клеточное отторжение, ГО — гуморальное отторжение.

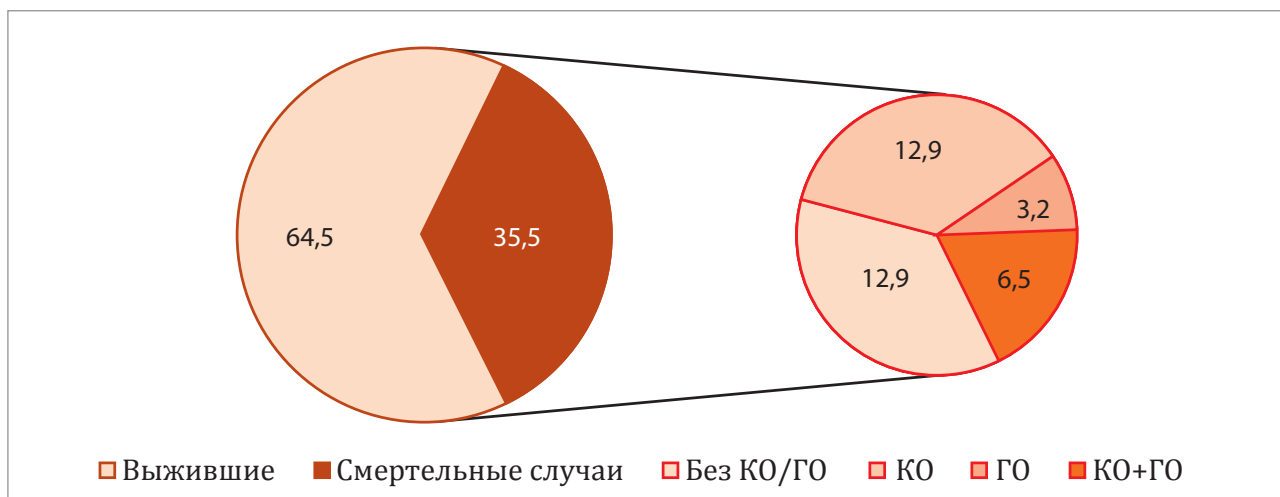


Рисунок 4. Риск смерти во II группе в зависимости от частоты встречаемости эпизодов клеточного и гуморального отторжения.

Примечание: КО — клеточное отторжение, ГО — гуморальное отторжение.

та к старшей возрастной категории снижает риск смертельного исхода (рис. 2).

Также в общей популяции у реципиентов с БКАТС процент летальных исходов в возрастной категории до 40 лет составил 87,5 %, от 41 до 50 лет — 46,2 %, от 51 до 60 лет — 40,0 %, старше 60 лет — 46,2 %. Как в нашем исследовании, так и при сравнении с результатами, представленными в Международном регистре общества Трансплантации сердца и легких (ISHLT) при БКАТС и остром отторжении риск смерти выше в возрастных категориях 18–29 лет, 40–49 лет в сравнении с реципиентами более старших возрастных групп (50–59 лет и > 60 лет) [7].

В I группе встречаемость клеточного отторжения — 29,6 %, гуморального — 3 %, клеточного и гуморального — 5 %. Во II группе встречаемость клеточного отторжения составила 22,6 %, гуморального — 3 %, клеточного и гуморального — 5 %.

Оценка влияния эпизодов клеточного и гуморального отторжения на выживаемость в обеих группах выявила, что при сочетании БКАТС с клеточным и гуморальным отторжением в I группе риск смертельного исхода статистически значимо выше в 2,75 (1,58–4,78) раза ($p = 0,010$) (рис. 3,4).

У реципиентов с БКАТС в общей популяции при сочетании с клеточным отторжением риск смерти увеличивается 1,6 раза; при сочетании с гуморальным отторжением — в 4,8 раза, при сочетании с клеточным и гуморальным — в 8 раз. Статистические расчёты показали, что риск смерти для пациентов с БКАТС до 3-х лет в 1,7 (0,59 – 4,85) раза выше ($p < 0,05$).

Представленные нами результаты о значимом влиянии на выживаемость реципиен-

тов при сочетании БКАТС с кризами клеточного и гуморального отторжения подтверждают выводы других зарубежных исследователей.

Так, в исследовании Sobieszczkańska-Matek M. et al. было выявлено, что в группе с васкулопатией сердечного трансплантата чаще встречались гуморальное и клеточное отторжение в сравнении с группой без васкулопатии (клеточное отторжение — 39,6% против 18,2%, $p = 0,0051$ и гуморальное отторжение — 22,9% против 7,1%, $p = 0,0060$) [19].

В исследовании Sato et al. было показано, что клеточное отторжение выше 2 степени ($ACR > 2$, $OR\ 3,43$; $p = 0,067$), выявленные донорспецифические антитела, возраст донора ($OR\ 33,15$; $p = 0,0004$) и дислипидемия связаны с развитием васкулопатии. Так, возраст донора старше 50 лет и клеточное отторжение выше 2 степени ($ACR > 2$) являются факторами развития БКАТС [20]. Schweiger M. et al. показали в своей работе значение ранних эпизодов клеточного отторжения в развитии васкулопатии [21].

Исследование Van Kerr Jan M. et al. также указывает на взаимосвязь клеточного отторжения и БКАТС. Эпизоды клеточного отторжения в течение первого года после трансплантации, требующие лечения, способствовали развитию БКАТС [18].

В исследованиях Rahmani et al., Jimenez et al. было показано, что клеточное отторжение и развитие васкулопатии тесно связаны с иммунным ответом, что способствует повреждению, дисфункции и последующей гиперплазии эндотелия коронарных артерий [20].

Обсуждение

Таким образом, опираясь на результаты настоящего исследования и данные отечественной и зарубежной литературы, можно утверждать, что кризы клеточного и гуморального отторжения при сочетании с БКАТС ухудшают выживаемость реципиентов сердца. Это указывает на необходимость раннего распознавания клеточного и гуморального отторжения, также на проведение лечения в более ранние сроки при кризах без выраженных клинических симптомов, что в дальнейшем позволит значительно снизить риск развития БКАТС [18].

Проведенный дисперсионный анализ показал, что прогрессирование БКАТС в двух группах не оказывает статистически значимого влияния на выживаемость реципиентов ($p > 0.6$) (рис. 5).

Проведение многофакторного анализа пред- и посттрансплантационных факторов риска в оценке влияния на развитие БКАТС выявило, что наиболее статистически значимым фактором риска в обеих группах является выявление цитомегаловирусной инфекции (рис. 6).

При проведении многофакторного статистического анализа такие факторы риска, как причина ТС, возраст и пол реципиента, антитела к комплексу HLA, онкология, статус перед ТС по UNOS, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек не имели достоверного влияния на развитие васкулопатии.

Такие же выводы относительно факторов риска со стороны реципиента сопоставимы с результатами исследования Van Kerr Jan M. et al. [18]. Изучение же других факторов риска со стороны донора показало, что причина смерти мозга, пол, лечение инотропными препаратами в предтрансплантационном периоде не влияли на БКАТС [18]. Предтрансплантационный диагноз ИБС рассматривался авторами исследований Marelli D. et al., Aziz T. et al., Nosenpud et al. как возможный фактор риска БКАТС [22,23,24].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые классификационные шкалы послеоперационных осложнений, основанные на комплексной оценке предтрансплантационных, периоперационных и послеоперационных факторов риска. Разработка и внедрение в практику методов стратификации риска осложнений после ТС позволит выделить группы реципиентов низкого и высокого риска послеоперационной летальности и сердечно-сосудистых осложнений.

Так, с целью прогнозирования БКАТС в течение 3-х, 5-ти, 10-ти лет проводилась оценка отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) для каждого из пред- и посттрансплантационных факторов риска. Так, в течение 3-х лет статистически значимыми факторами риска развития васкулопатии является сочетание клеточного и гуморального отторжения — RR 2,42 (CI 95 % 1,05–5,57); OR 2,84 (CI 95 %; 1,00–8,04), $p = 0,049$; в течение 5 и 10 лет также статистически значимым является сочетание кризов клеточного и гуморального отторжения — соответственно RR 2,35 (CI 95 % 1,25–4,48); OR 3,1 (CI 95 %; 1,25–7,68), $p = 0,015$ и RR 1,63 (CI 95 % 0,94–2,83); OR 2,02 (CI 95 %; 0,85–4,79), $p = 0,090$. Такие факторы риска в развитии БКАТС, как наличие антител, диагноз до трансплантации сердца, возраст старше 50 лет/иной возраст, статус до ТС по UNOS, пол, онкология, кризы клеточного и гуморального отторжения самостоятельно не являются статистически значимыми.

Выводы

Выживаемость реципиентов с БКАТС в раннем посттрансплантационном периоде ниже в сравнении с выживаемостью в позднем посттрансплантационном периоде.

Наиболее статистически значимым фактором, оказывающим влияние на развитие БКАТС в двух группах, является цитомегаловирусная инфекция.

Клеточное и гуморальное отторжение в сочетании с БКАТС снижают выживаемость наи-

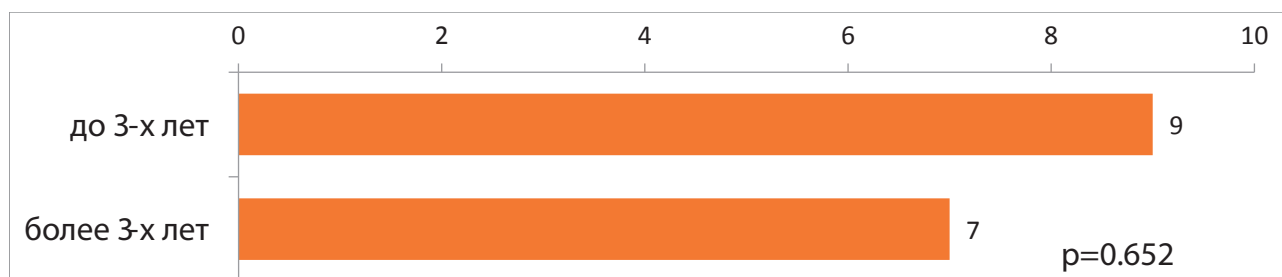


Рисунок 5. Влияние прогрессирования БКАТС в двух группах на выживаемость реципиентов.

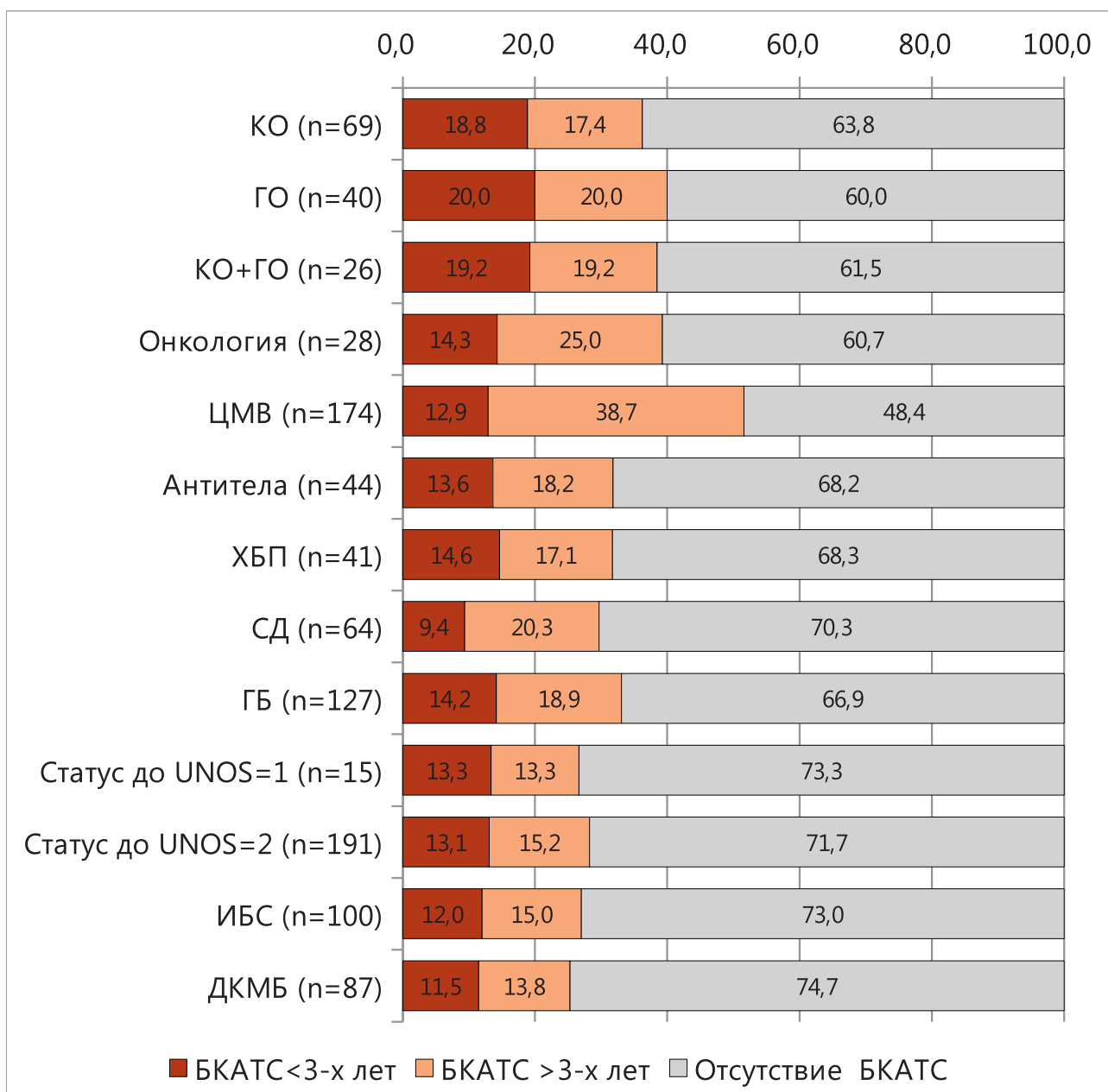


Рисунок 6. Влияние факторов риска на развитие БКАТС в раннем и позднем посттрансплантационном периодах.

более статистически значимо у реципиентов до 3 лет после трансплантации сердца.

На основании результатов относительного риска и отношения шансов каждого из анализируемых факторов риска БКАТС мы прогнозировали степень риска развития БКАТС в течение 3-х, 5-ти, 10-ти лет после трансплантации сердца.

К средней степени риска развития васкулопатии в течение 3-х лет могут привести кризы клеточного, гуморального отторжения и их сочетание. Аналогично в течение 5-ти лет к средней степени риска развития БКАТС приводят один или несколько эпизодов клеточного, гуморального отторжения. Высокой

степени риска развития БКАТС способствует сочетание кризов клеточного и гуморального отторжения.

Стратификация степени риска развития болезни коронарных артерий с более высокой точностью позволит выделить группы риска реципиентов сердца, что позволит разработать профилактические мероприятия, принять персонализированный подход при выполнении лечебных мероприятий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. *Пациент с трансплантированным сердцем: руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца*. М.: Триада, 2014.
2. Готье С.В., Гичкун О.Е., Головинский С.В., Захаревич В.М., Ильинский И.М., Иткин Г.П. и др. *Трансплантология и искусственные органы*. Издательство «Лаборатория знаний» (ранее «БИНОМ. Лаборатория знаний»); 2018.
3. Baran DA. Shedding Light on Cardiac Allograft Vasculopathy: OCT to Predict Progression of Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):785-786. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.017
4. Nunoda S. Cardiac Allograft Vasculopathy - Heart Transplantation Provides Insights Into Pathogenesis and Treatment of Arteriosclerosis. *Circ J*. 2018;82(12):2943-2945. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-1128
5. Tawakol A, Tardif JC. Early Detection of Cardiac Allograft Vasculopathy and Long-Term Risk After Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):393-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.046
6. Kugler C, Tegtbu U, Gottlieb J, Bara C, Malehsa D, Dierich M, et al. Health-related quality of life in long-term survivors after heart and lung transplantation: a prospective cohort study. *Transplantation*. 2010;90(4):451-7. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e72863
7. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.004
8. Воронина Т.С., Раскин В.В., Фролова Ю.В., Дземешкевич Л.С. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца и системный атеросклероз—сходства и различия. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;16(3):16-20. eL1-BR461 ID: 21784617
9. Kargin R, Emiroglu MY, Evlice M, Celik M, Toprak AE, Avci A, et al. Role of the oxidative stress index, myeloperoxidase, catalase activity for cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2018;32(7):e13273. DOI: 10.1111/ctr.13273
10. Seki A, Fishbein MC. Predicting the development of cardiac allograft vasculopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(5):253-60. DOI: 10.1016/j.carpath.2014.05.001
11. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(7):717-27. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.017. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):360.
12. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.034
13. Agarwal S, Parashar A, Kapadia SR, Tuzcu EM, Modi D, Starling RC, et al. Long-term mortality after cardiac allograft vasculopathy: implications of percutaneous intervention. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):281-8. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.01.003
14. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20. DOI: 10.1016/j.healun.2005.03.019
15. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(12):1147-62. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.011
16. Tambur AR, Leventhal J, Kaufman DB, Friedewald J, Miller J, Abecassis MM. Tailoring antibody testing and how to use it in the calculated panel reactive antibody era: the Northwestern University experience. *Transplantation*. 2008;86(8):1052-9. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181874b06
17. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(3):252-69. DOI: 10.1016/j.healun.2010.11.003
18. Van Keer JM, Van Aelst LNL, Rega F, Droogne W, Voros G, Meyns B, et al. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy: Importance of the International Society for Heart and Lung Transplantation angiographic grading scale. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(11):1189-1196. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.005
19. Sobieszczkańska-Matek M, Korewicki J, Komuda K, Karczmars M, Szymańska S, Cicha-Mikołajczyk A, et al. Heart Transplantation and Risk of Cardiac Vasculopathy Development: What Factors Are Important? *Ann Transplant*. 2017;22:682-688. DOI: 10.12659/aot.905267.
20. Sato T, Seguchi O, Ishibashi-Ueda H, Yanase M, Okada N, Kuroda K, et al. Risk Stratification for Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients - Annual Intravascular Ultrasound Evaluation. *Circ J*. 2016;80(2):395-403. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1037
21. Schweiger M, Wasler A, Prenner G, Tripolt M, Schwarz M, Tscheliessnigg KH. Late acute cardiac allograft rejection: new therapeutic options? *Transplant Proc*. 2005;37(10):4528-31. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.11.053
22. Marelli D, Laks H, Patel B, Kermani R, Marmureanu A, Patel J, et al. Heart transplantation in patients with diabetes mellitus in the current era. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(10):1091-7. DOI: 10.1016/s1053-2498-(02)01219-6
23. Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):525-33. DOI: 10.1016/s1053-2498(00)00327-2
24. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(10):909-31. DOI: 10.1016/s1053-2498(00)00138-8

Информация об авторах

Ставенчук Татьяна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ППС ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач УЗИ, врач рентгенолог, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0001-5349-4890. E-mail: brilliant595@yandex.ru.

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. каф. Терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; зам. гл. врача по лечебной работе, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0001-8600-0199. E-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Шелестова Инга Александровна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; зам. гл. врача по поликлинической работе, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: inshel@mail.ru.

Барбухатти Кирилл Олегович, д.м.н., зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; зав. отд. кардиохирургии №2, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: barbuhatty_k@mail.ru.

Колодина Маргарита Витальевна, к.м.н., кардиолог, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: kolodina.mv@mail.ru.

Порханов Владимир Алексеевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный торакальный хирург Краснодарского края, член европейских научных обществ, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Краснодар, Россия. E-mail: kkb1@mail.ru.

Information about the authors

Tatiana V. Stavenchuk, Cand. Sci. (Med.), assistant of therapy department №1 FQI and PST Kuban state medical university; doctor of ultrasonic diagnostics, S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0001-5349-4890. E-mail: brilliant595@yandex.ru.

Elena D. Kosmachova, Dr. Sci. (Med.), professor, Chief of Chair Therapy department №1 FQI and PST Kuban state medical university; S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0001-8600-0199. E-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Inga A. Shelestova, Cand. Sci. (Med.), associate professor of department of cardiology and cardiosurgery FQI and PST Kuban state medical university; deputy chief physician, S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. E-mail: inshel@mail.ru.

Kirill O. Barbuhatty, Dr. Sci. (Med.), Professor; the head of the department, the chief of the department of cardiac surgery and cardiology FQI and PST in Kuban State Medical University, the chief cardiac surgeon of S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. e-mail: barbuhatty_k@mail.ru.

Margarita V. Kolodina, Cand. Sci. (Med.), doctor of cardiology of S.V. Ochapovsky Region Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. e-mail: kolodina.mv@mail.ru.

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), the thoracic head surgeon of Krasnodar region, the Member of European scientific organizations; the Associate Member of Russian Academy of Sciences; the head of the department of oncology with a course of thoracic surgery in Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: kkb1@mail.ru.

Получено / Received: 05.05.2021

Принято к печати / Accepted: 01.06.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-44-55

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ПОЧЕК МАЛОГО ДИАМЕТРА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Е.С. Левицкая¹, М.М. Батюшин¹, Е.А. Синельник², А.Д. Багмет¹, А.А. Мокрушин³, М.Д. Черкашина³, И.Е. Чумакова³, Н.И. Гапоненко³, М.И. Нажева¹

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

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

³ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учёту и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Филиал города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определение значимости клинико-лабораторных и морфометрических показателей структурной перестройки ткани почек в прогнозе ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. **Материалы и методы:** в исследование включено 97 пациентов с наличием первичного хронического гломерулонефрита и показаниями к выполнению пункционной нефробиопсии. У всех пациентов проводился учёт анамнестических и клинико-лабораторных факторов риска, выполнялась нефробиопсия. При выполнении морфометрического анализа нефробиоптата изучалось состояние ткани и сосудов почек малого диаметра. Для достижения поставленной цели все пациенты были разделены на две группы, ранжирование которых осуществлялось по медиане толщины стенки междольковой артерии. **Результаты:** среди всех исследуемых факторов риска установлено статистически значимое влияние увеличения стадий АГ (χ^2 -критерий = 4,24, $p = 0,03$) и снижения скорости клубочковой фильтрации (χ^2 -критерий = 5,92, $p = 0,015$) на риск увеличения толщины междольковой артерии. Показатели структурной перестройки почечной ткани не имели статистически значимого влияния на вероятность ремоделирования артериальной стенки. Однако выявлена прямая корреляционная зависимость слабой силы между выраженностью тубулоинтерстициального воспаления и толщиной стенки междольковой артерии ($r = 0,23$, $p = 0,02$). **Заключение:** показана первостепенная значимость артериальной гипертензии, сопровождающейся поражением органов-мишеней, как маркера ремоделирования сосудистой стенки междольковой артерии у пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, вазометрия, артерии почек малого диаметра, междольковая артерия, прогноз

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Синельник Е.А., Багмет А.Д., Мокрушин А.А., Черкашина М.Д., Чумакова И.Е., Гапоненко Н.И., Нажева М.И. Прогнозирование ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):44-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-44-55

Контактное лицо: Екатерина Сергеевна Левицкая, es.med@mail.ru

PREDICTION OF REMODELING OF ARTERIES OF KIDNEYS OF SMALL DIAMETER IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

E.S. Levitskaya¹, M.M. Batiushin¹, E.A. Sinel'nik², A.D. Bagmet¹, A.A. Mokrushin³, M.D. Cherkashina³, I.E. Chumakova³, N.I. Gaponenko³, M.I. Nazheva¹

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

²Regional Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia

³Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicinal Products, Branch of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to determine the significance of clinical, laboratory and morphometric indicators of structural restructuring of kidney tissue in the prognosis of remodeling of small-diameter kidney arteries in patients with primary chronic glomerulonephritis. **Materials and methods:** the study included 97 patients with primary chronic glomerulonephritis and

indications for puncture nephrobiopsy. In all patients, anamnestic and clinical and laboratory risk factors were recorded, and nephrobiopsy was performed. When performing morphometric analysis of nephrobiopsy, the state of the tissue and vessels of the kidneys of small diameter was studied. To achieve this goal, all patients were divided into two groups, the ranking of which was carried out according to the median wall thickness of the interlobular artery. **Results:** Among all the risk factors studied, a statistically significant effect of an increase in the stages of hypertension (χ^2 criterion = 4.24, $p = 0.03$) and a decrease in GFR (χ^2 criterion = 5.92, $p = 0.015$) on the risk of increasing the thickness of the interlobular artery was found. The indicators of structural reconstruction of the renal tissue did not have a statistically significant effect on the likelihood of remodeling of the arterial wall. However, a direct correlation of weak strength was found between the severity of tubulointerstitial inflammation and the thickness of the wall of the interlobular artery ($r = 0.23$, $p = 0.02$). **Conclusions:** this work shows the paramount importance of hypertension, accompanied by damage to target organs, as a marker of remodeling of the vascular wall of the interlobular artery in patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: chronic glomerulonephritis, vasometry, small-diameter arteries of the kidney, interlobular artery, prognosis

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Sinel'nik E.A., Bagmet A.D., Mokrushin A.A., Cherkashina M.D., Chumakova I.E., Gaponenko N.I., Nazheva M.I. Prediction of remodeling of arteries of kidneys of small diameter in patients with chronic glomerulonephritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):44-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-44-55

Corresponding author: Ekaterina S. Levitskaya, es.med@mail.ru

Введение

Гломерулонефрит (ХГН) является социально-значимым заболеванием, характеризующимся высокой распространённостью, инвалидизацией преимущественно пациентов молодого возраста, а также развитием терминальной почечной недостаточности [1, 2]. Множество научно-исследовательских работ посвящено изучению патогенетических механизмов развития и прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН), целью которых является создание эффективных мер по первичной и вторичной профилактике почечной дисфункции, а также формирование систем стратификации риска её прогрессирования. Важное место в структурной и функциональной полноценности почечной ткани занимает нормальное состояние почечного кровотока. Причём одно из приоритетных значений имеет состояние микроциркуляторного кровотока, напрямую обеспечивающее перфузию зависимого органа [3]. Наличие структурной перестройки артерий почек малого диаметра формирует и замыкает «порочный» круг в повреждении почечной ткани. С одной стороны, действие этиологического фактора приводит к ремоделированию почечной ткани, с другой стороны, нарушение адекватного кровоснабжения приводит к потенцированию структурных нарушений. В связи с этим определение факторов, принимающих участие в патогенезе повреждения сосудов малого калибра при ХГН, а также создание терапевтических целей в коррекции изменений микроциркуляторного русла име-

ют высокую значимость в дополнении стратификационных систем прогнозирования почечной дисфункции.

Потенциальными факторами, принимающими участие в ремоделировании артериальной стенки сосудов почек малого диаметра, являются компоненты иммунной агрессии, системные гемодинамические факторы, трансформация почечной паренхимы с реализацией феномена «сосудистого разрежения». Возможно, каждый из указанных факторов имеет значение в структурной перестройке артерий почек малого диаметра, но важным является определение первостепенного компонента в реализации патологического механизма повреждения сосудистой стенки. Литературный обзор имеющихся научно-исследовательских работ показал, что данных по изучению патогенетического механизма повреждения микроциркуляторного русла при ХГН крайне мало. Так, в одной из работ, проведённых с участием 165 пациентов, производилась оценка соответствия изменениям сосудистого русла по данным морфометрического и доплеровского исследований [4]. В качестве признака структурной перестройки артерий почек малого калибра было выбрано наличие артериолосклероза. В результате исследования было установлено, что с увеличением тяжести артериолосклероза повышаются и индексы сосудистого доплерографического сопротивления. Важно отметить, что выборка пациентов включала первичные и вторичные гломерулопатии, а также малое количество других патологий почек. Более того, целью исследовательской группы являлось не

установление патогенетического фактора повреждения сосудов малого диаметра при ХГН, а соответствие изменений с показателями сосудистой резистивности. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве исследований, проведенных с целью изучения состояния микроциркуляторного сосудистого русла при ХГН, использовались сонографические методы, являющиеся косвенными в интерпретации повреждения мелких артерий почек [5, 6], не несущие аргументации в иницировании и прогрессировании сосудистой перестройки. Тем более ультразвуковое исследование является менее достоверным по сравнению с прямым морфометрическим методом.

Цель исследования — определение значимости клинико-лабораторных и морфометрических показателей структурной перестройки ткани почек в прогнозе ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с первичными ХГН.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 97 пациентов с наличием первичного хронического гломерулонефрита и показаниями к выполнению пункционной нефробиопсии. Средний возраст пациентов — $37,27 \pm 1,2$ лет, средняя продолжительность заболевания — $4,16 \pm 0,47$ лет, 36 женщин, 61 мужчина.

Одним из основных критериев невключения в исследование являлось наличие вторичных ХГН и тяжелой сопутствующей патологии, отсутствие которых устанавливалось при анализе первичной медицинской документации и результатов морфологического заключения, полученного после биопсии почки.

Исследование было выполнено в соответ-

ствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Наиболее распространенными вариантами гломерулонефрита являлись IgA-нефропатия (44 пациента) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (30 пациентов). У 14 пациентов была выявлена мембранозная нефропатия, у 11 больных — болезнь минимальных изменений, у 5 пациентов — болезнь тонких мембран, IgM-нефропатия, мезангиопролиферативный гломерулонефрит 1 и 3 типов — по 2 пациента в каждом случае гломерулонефрита. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение первичных ХГН согласно стандартам их терапии.

У всех пациентов, включенных в исследование, проводился учёт клинико-лабораторных факторов риска, таких как наличие гипергидратации мягких тканей, артериальной гипертензии (АГ), стадии АГ, уровень артериального давления (АД), концентрация сывороточного креатинина, мочевины, альбумина, фибриногена, расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стадии хронической болезни почек (ХБП), определение суточной протеинурии и содержания белка в разовой порции мочи. Гемодинамические параметры определяли при первичном контакте с пациентами. Учет лабораторных показателей выполняли из анализов крови, взятой натощак. Расчет СКФ производился по формуле CKD-EPI, с последующим ранжированием пациентов по стадиям ХБП согласно общепринятой классификации (K/DOQI, 2002) [7].



Рисунок 1. Пример измерения диаметров МА в нефробиоптате при различных срезах.

Примечание: $d \text{ внут } 1 = d \text{ внут } 2$, $d \text{ внеш } 1 = d \text{ внеш } 2$, где $d \text{ внут}$ — внутренний диаметр МА, $d \text{ внеш}$ — внешний диаметр МА.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика двух групп исследования по медиане толщины стенки междольковой артерии

Признак	Первая группа (Me < 18,995 мкм)	Вторая группа (Me ≥ 18,995 мкм)	p
Возраст, лет	37,13±1,72	37,4±1,69	0,91
Длительность ХГН, лет	4,08±0,64	4,23±0,68	0,88
Наличие отеков, абс (%)	25 (25,77)	30 (30,93)	0,32
ХБП 1 стадии, абс (%)	30 (30,39)	17 (17,53)	0,003
ХБП 2 стадии, абс (%)	10 (10,31)	19 (19,59)	0,057
ХБП 3А стадии, абс (%)	2 (2,06)	5 (5,15)	0,24
ХБП 3Б стадии, абс (%)	5 (5,15)	4 (4,12)	0,46
ХБП 4 стадии, абс (%)	0	3 (3,09)	0,13
ХБП 5 стадии, абс (%)	1 (1,03)	1 (1,03)	0,74
АГ, абс (%)	34 (35,05)	41 (42,27)	0,19
САД, мм рт.ст.	126,3±2,24	127,02±3,46	0,86
ДАД, мм рт.ст.	80,85±1,4	83,8±1,61	0,17
АГ 1 степени, абс (%)	8 (8,25)	9 (9,28)	0,56
АГ 2 степени, абс (%)	20 (20,62)	24 (24,74)	0,37
АГ 3 степени, абс (%)	6 (6,19)	8 (8,25)	0,44
АГ, степень	1,4±0,15	1,62±0,14	0,29
АГ 1 стадии, абс (%)	4 (4,12)	2 (2,06)	0,31
АГ 2 стадии, абс (%)	25 (25,77)	24 (24,74)	0,38
АГ 3 стадии, абс (%)	5 (5,15)	15 (15,46)	0,02
АГ, стадия	1,47±0,15	1,9±0,15	0,04
Мочевина, ммоль/л	7,4±0,91	8,09±0,75	0,56
Креатинин, мкмоль/л	98,24±7,2	115,47±9,82	0,16
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94,81±5,57	77,05±4,71	0,016
Общий белок крови, г/л	61,84±1,63	61,09±1,75	0,76
Альбумин крови, г/л	36,74±1,34	37,16±1,45	0,83
Фибриноген, г/л	5,09±0,58	4,86±0,21	0,71
Белок разовой порции мочи, г/л	3,01±0,81	2,68±0,47	0,72
Суточная протеинурия, г/л	3,42±0,88	4,3±0,83	0,47

Таблица 2

Ранги ТИФ и ТИВ с учетом выраженности ремоделирования почечной ткани

Ранги	ТИФ	ТИВ
0	нет	нет
1	слабый — утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении	слабое, единичные лимфоидные агрегаты
2	умеренный — канальцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении	умеренное, с наличием от 3 и более лимфоидных агрегатов
3	выраженный — выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз	выраженное воспаление, диффузный характер инфильтрации

Таблица 3

Сравнительная морфометрическая характеристика тубулоинтерстициальной ткани в двух группах исследования по медиане толщины стенки междольковой артерии

Признак	Первая группа (Me < 18,995 мкм)	Вторая группа (Me ≥ 18,995 мкм)	p
ТИК, абс (%)	38 (39,18)	42 (43,3)	0,44
ТИФ, абс (%)	33 (34,02)	40 (41,24)	0,19
ТИФ, ранги	1,11±0,14	1,32±0,14	0,28
ТИВ, абс (%)	26 (26,8)	34 (35,05)	0,14
ТИВ, ранги	0,74±0,12	0,94±0,11	0,23

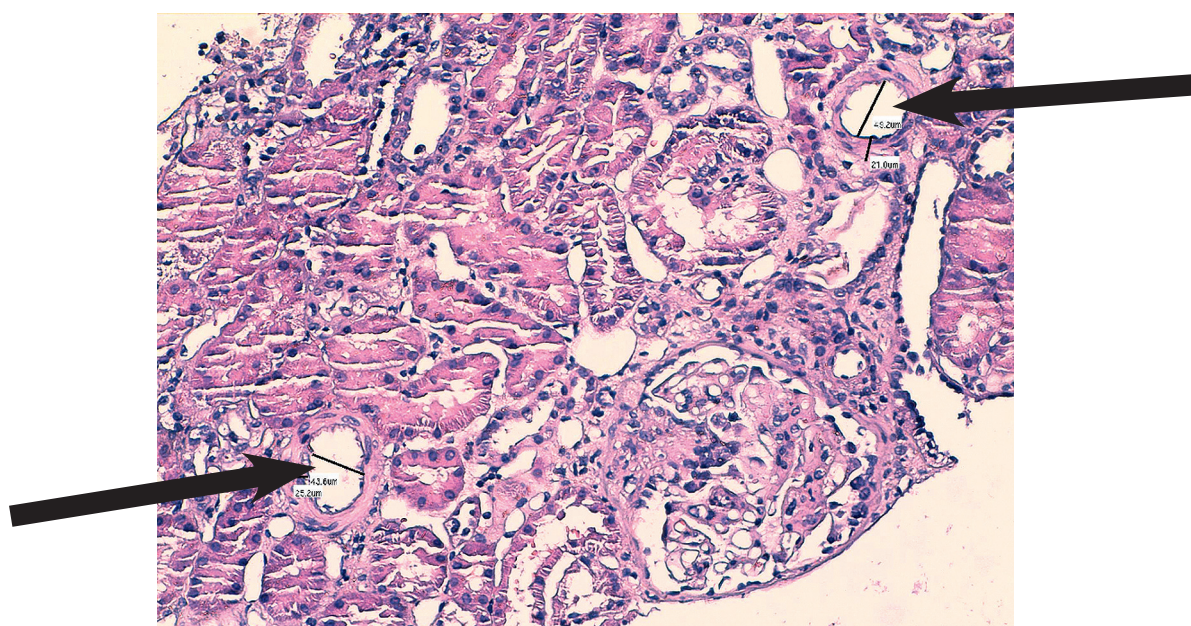


Рисунок 2. Анализ структуры междольковой артерии в нефробиоптате (толстыми стрелками указана локализация МА и техника вазометрии).

Всем пациентам была проведена пункционная нефробиопсия для выполнения морфометрического анализа — изучение состояния ткани почек и вазометрии. Вазометрией было принято считать опреде-

ление структурных особенностей сосудов почек малого диаметра у пациентов с ХГН. Ввиду того, что наиболее доступной для визуализации артерией почек малого диаметра являлась междольковая артерия (МА),

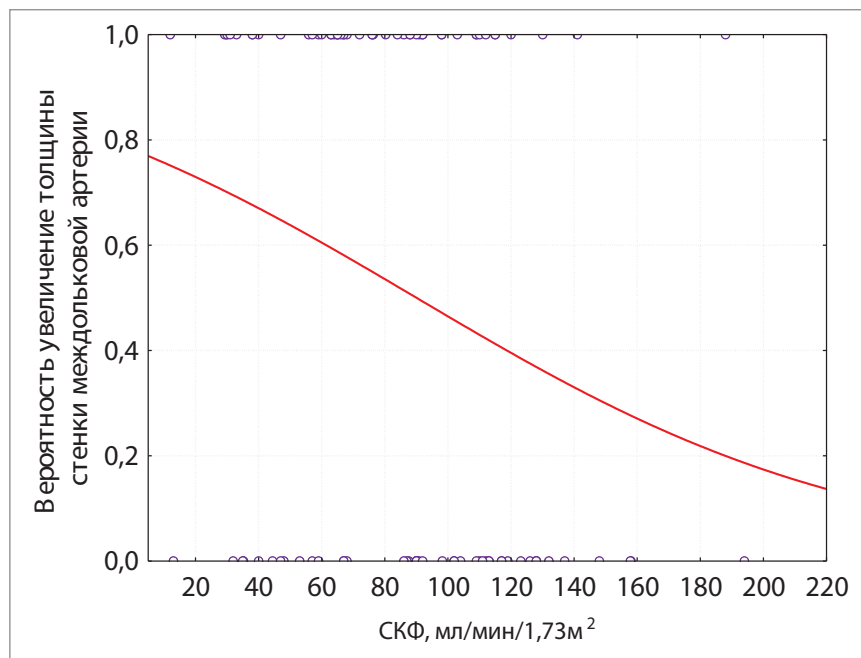


Рисунок 3. Логистическая модель регрессии вероятности увеличения толщины стенки МА у пациентов с первичными ХГН с учетом величины СКФ и уравнение регрессии.

Примечание. Риск увеличения толщины стенки МА = $\exp * (1,28 - [0,01 * \text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2)]) / (1 + \exp * (1,28 - [0,01 * \text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2)]))$.

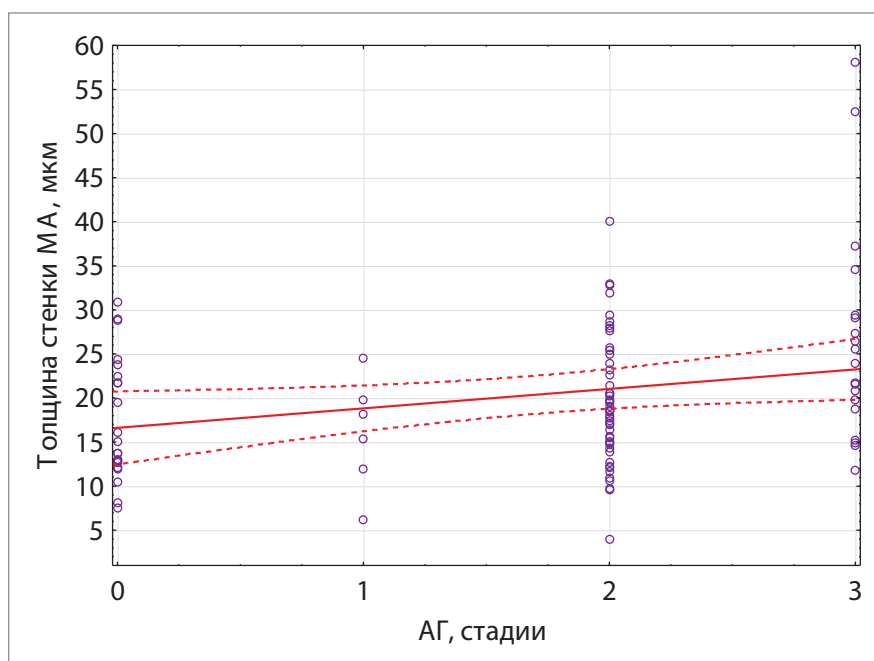


Рисунок 4. Линейная зависимость толщины стенки МА и стадий АГ, уравнение регрессии.

Примечание. Толщина стенки МА = $16,6 + 2,22 * \text{АГ (стадия)}$.

параметры ремоделирования сосудистой стенки оценивались по данной артерии. При наличии в биоптате чётко визуализируемой структуры МА пациенты включались в исследование, при отсутствии данных критериев в статистический анализ не входили. В случае косого среза МА в нефробиоптате

оценивались параметры наименьшего диаметра, соответствующие значениям диаметров прямого среза (рис. 1).

К параметрам структурной перестройки МА относили толщину артериальной стенки. Толщина стенки МА определялась расчётным способом как разница между внешним и вну-

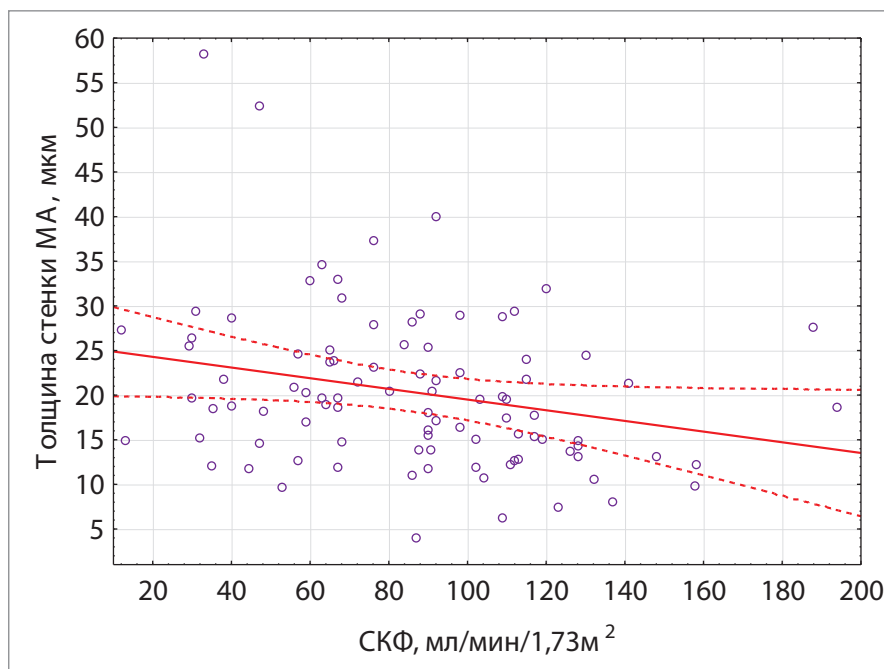


Рисунок 5. Линейная зависимость толщины стенки МА и величины СКФ, уравнение регрессии.

Примечание. Толщина стенки МА = $25,48 - 0,06 * \text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2\text{)}$.

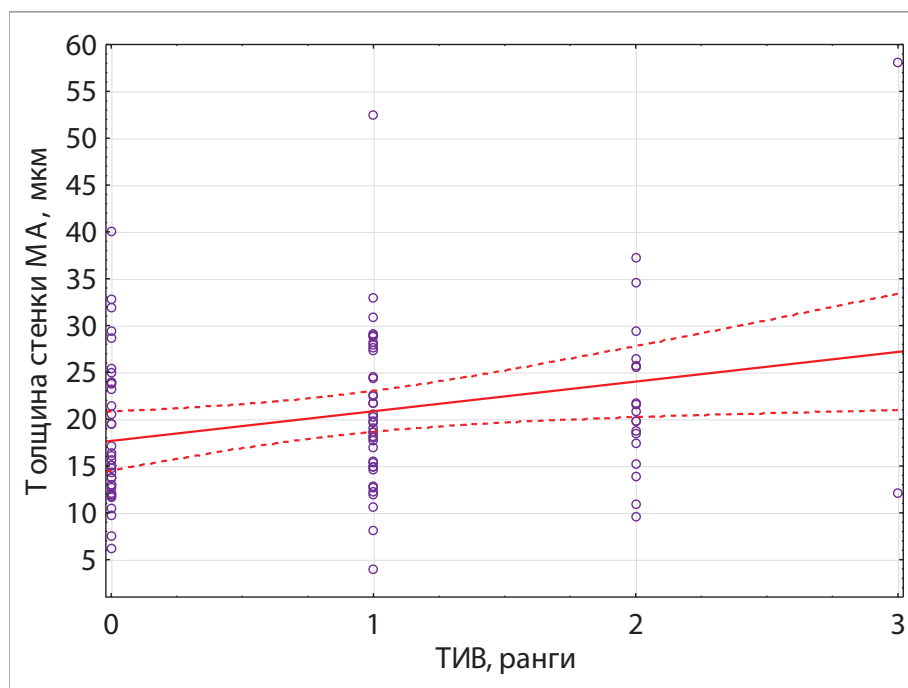


Рисунок 6. Линейная зависимость толщины стенки МА и выраженности ТИВ, уравнение регрессии.

Примечание. Толщина стенки МА = $17,67 + 3,17 * \text{ТИВ (ранги)}$.

тренним диаметрами. Выбор толщины стенки как показателя ремоделирования артерий обусловлен данными литературы, свидетельствующими о гипертрофном типе ремоделирования сосудов малого диаметра. Поскольку существует недостаточно сведений, касающихся перестройки междольковой артерии и её нормальных параметров, тем более с учётом наличия разной возрастной категории пациентов исследования, для возможности проведения статистического анализа было принято определить медиану толщины стенки МА, которая составила 18,995 мкм. На основании полученных данных проведено ранжирование пациентов в две основные группы с учётом медианных значений. Число пациентов, имеющих толщину сосудистой стенки МА меньше значения медианы, составило 47 больных, больше либо равно медиане — 50 пациентов. Клиническая характеристика двух групп исследования, сформированных на основании медианы толщины стенки МА представлена в табл. 1.

При морфометрическом анализе состояния тубулоинтерстициальной ткани почек учитывались следующие параметры: наличие тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), тубулоинтерстициального воспаления (ТИВ), тубулоинтерстициального компонента (ТИК). За ТИК принимали наличие ТИФ и / или ТИВ. Кроме того, оценивалась выраженность ТИФ и ТИВ, определяемая в рангах (табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, средний уровень АД на момент включения пациентов в исследование находился в диапазоне целевых значений. Все пациенты, имеющие АГ, принимали антигипертензивную терапию.

С учётом полученных данных был произведен статистический анализ частоты встречаемости параметров структурной перестройки тубулоинтерстициальной ткани в выделенных группах пациентов (табл. 3).

Морфометрическое исследование проводилось с использованием цифрового микроскопа «Leica DMD108». Пример анализа параметров, оценивающих структурную перестройку междольковой артерии, приведен на рис. 2.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных статисти-

ческих программ «Statistica 10,0» («Stat Soft», США). Данные представлены в виде средней арифметической $\pm$ ошибка средней. Для парного сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки силы связи между изучаемыми переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу, свидетельствующую об отсутствии различий и связей, отвергали при $p > 0,05$.

Результаты

Был проведён анализ полученных данных при сравнении двух групп исследования по медиане толщины стенки МА. Как представлено в табл. 1, статистически достоверные отличия были получены в показателях стадий АГ и величины СКФ. У пациентов, имеющих бóльшую толщину стенки МА, стадия АГ больше, а СКФ — меньше по сравнению с больными с меньшей толщиной стенки МА в нефробиоптате. Более того, установлено, что при меньших размерах толщины стенки МА частота встречаемости более легкой стадии ХБП, соответствующей 1 стадии, больше по сравнению с наличием гипертрофированной стенки МА (табл. 1).

При однофакторном нелинейном логистическом регрессионном анализе определено статистически достоверное влияние стадий АГ и величины СКФ на изменение толщины стенки МА. Установлено, что при АГ I стадии риск увеличения толщины стенки составляет 44,4%, АГ II стадии — 54,7%, АГ III стадии — 64,6% (χ^2 -критерий = 4,24, $p = 0,03$). Прогнозирование риска ремоделирования стенки МА в зависимости от величины СКФ (χ^2 -критерий = 5,92, $p = 0,015$) представлено на рис. 3.

С помощью корреляционного анализа Пирсона выявлена прямая корреляционная зависимость слабой силы между величиной стадий АГ и толщиной стенки МА ($r = 0,21$, $p = 0,038$), а также обратная корреляционная зависимость слабой силы между величиной СКФ и толщиной стенки МА ($r = -0,21$, $p = 0,038$) (рис. 4,5).

Остальные рассматриваемые факторы риска статистически значимого влияния на риск увеличения толщины стенки МА не показали ($p > 0,05$).

Исследование влияния тубулоинтерстициальных изменений на вероятность ремоделирования артерий почек малого диаметра статистически достоверных значений для ТИК ($p = 0,28$), ТИФ ($p = 0,26$), ТИВ ($p = 0,2$), рангов выраженности ТИФ ($p = 0,27$), ТИВ ($p = 0,22$) не показало. Однако установлена прямая корреляционная зависимость слабой силы между выраженностью ТИВ и толщиной стенки МА ($r = 0,23$, $p = 0,02$) (рис. 6).

Обсуждение

Определение факторов, влияющих на изменение структуры артерий почек малого диаметра, имеет высокое научное и прикладное клиническое значение. Особенно важным данный научно-исследовательский поиск проявляется в когорте пациентов с первичными ХГН, заболеванием с наибольшей распространённостью и социальной значимостью.

Роль АГ в ремоделировании артерий различного калибра, тем более почек, не вызывает сомнений [8]. В проведённом исследовании главной целью являлось определение ведущего механизма в иницировании и прогрессировании структурной перестройки артерий почек малого диаметра при хроническом аутоиммунном заболевании — первичном ХГН. Существует множество исследований, демонстрирующих высокую значимость развития гипертонической нефропатии, то есть формирование ангиосклероза, фокально-сегментарного гломерулосклероза [9], в определении прогноза основного заболевания почек. В основном данные исследования касаются первичного характера артериальной гипертензии, а наличие проявлений дисфункции почек и сосудистого русла, включая микроциркуляторное звено, представляют как поражение органов-мишеней, то есть стадийность персистирующего влияния гемодинамического фактора [10]. Однако данных, представляющих влияние АГ как компонента проявлений первичного почечного поражения, недостаточно. Поскольку формирование структурной перестройки микроциркуляторного русла является важным этапом в прогрессировании ремоделирования почечной ткани,

определение механизма повреждения артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН является приоритетным для понимания в первую очередь методов коррекции данного механизма, тем самым снижая вероятность развития терминальной почечной недостаточности. В нашей работе статистически значимых признаков относительно уровня САД и ДАД, демонстрирующих их влияние на изменение структуры почечных артерий малого диаметра, показано не было. Однако доказана роль АГ, вызвавшей развитие поражения органов-мишеней, в патогенезе утолщения стенки МА. В проведённых нами ранее научно-исследовательских работах были установлены корреляционная и логистическая зависимость, демонстрирующие влияние максимального уровня САД и после приёма антигипертензивной терапии на увеличение толщины интимы междольковой артерии и толщины её стенки [11]. Причём морфологические параметры нефробиопсии, имеющие статистически значимое влияние на ремоделирование МА, также, вероятнее всего, отражали в первую очередь влияние системного гемодинамического фактора (утолщение стенок капилляров, сращение капиллярных петель, облитерация капиллярных петель).

В исследовании продемонстрированы данные о том, что прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек является маркером увеличения толщины стенки артерий почек малого диаметра. В результате научно-исследовательского поиска данных, сопоставимых с проведённой нами работой, нет. Выполнение вазометрии отражает наиболее достоверные данные о наличии и выраженности ремоделирования сосудов почек малого диаметра. Однако представлены сведения, являющиеся косвенными признаками изменения структуры почек малого калибра, и их зависимость от окружающего факторного влияния. Так, в работе Chen Q. и соавт. методом регистрации ремоделирования междольковых артерий являлось ультразвуковое исследование у пациентов с хроническими заболеваниями почек [12]. Выполнялись регистрация скорости пульсовой волны (СПВ) и резистентность кровотока (РК). Кроме того, учитывались тубулоинтерстициальные и гломерулярные

изменения, которые регистрировались при морфологическом анализе нефробиоптата, а также СКФ. Авторами установлено, что величина СКФ имела корреляционную зависимость с СПВ и РК междолевой артерии. Выявлена зависимость величин СПВ и РК с морфологическими параметрами состояния ткани почек, в первую очередь с наличием гломерулосклероза. Представленные данные подтверждаются и другими работами, исследование междолевого кровотока в которых проводилось также методом ультразвукового контроля [13]. Однако необходимо отметить известные данные о том, что сонографические признаки ремоделирования артериальной стенки появляются намного позже по сравнению с показателями фильтрационных нарушений.

Таким образом, вероятнее всего, полученные результаты зависимости нарушения фильтрационной функции почек от ремоделирования артериальной стенки МА, являются отражением гемодинамического фактора с поражением органов-мишеней.

Влияние этиологического фактора ХГН на изменение структуры МА маловероятно, поскольку все параметры, отражающие активность аутоиммунного процесса, не имели статистической значимости. В то же время получены сведения, отражающие значимость воспаления тубулоинтерстиция в прогнозировании увеличения толщины сосудистой стенки МА. По нашему мнению, ТИВ носит вторичный характер как проявление поражения почечной ткани, не имеющее связь с аутоиммунной агрессией ХГН. Данное предположение может быть подтверждено многими факторами. Например, в одной из работ представлены данные, демонстрирующие роль активации лейкоцитов в ответ на гипоксическое состояние ткани почек, вызванное любым хроническим почечным заболеванием [14].

Таким образом, среди возможных патогенетических механизмов изменения структуры артерий почек малого диаметра при первичном ХГН показана значимость влияния гемодинамического фактора артериальной гипертензии, а статистически достоверные данные в отношении других показателей являются, на наш взгляд, в большинстве случаев следствием гемодинамической пере-

грузки. Полученные нами результаты могут служить основой для дальнейшего поиска патогенетических механизмов ремоделирования микроциркуляторного русла и уточнения представленных данных.

Заключение

В проведенной работе показана значимость АГ, сопровождающейся поражением органов-мишеней, как маркера ремоделирования сосудистой стенки МА. Полученные результаты имеют высокое прикладное значение в качестве эффективного клинического инструмента профилактики прогрессирования почечной дисфункции. На основании представленных данных возможна дополнительная стратификация риска осложнений у пациентов с первичным ХГН, а также определение тактики ведения пациентов, направленной на замедление поражения органов-мишеней.

Продemonстрированные данные статистически высоко значимы, поскольку методом их определения являлся наиболее точный анализ состояния микроциркуляторного сосудистого русла и тубулоинтерстиция — морфометрический анализ нефробиоптата с выполнением вазометрии. Представленные сведения могут являться основой для дальнейшего научно-исследовательского поиска, направленного в первую очередь на определение роли иммуновоспалительного характера в ремоделировании почечных артерий малого диаметра.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Canney M, Induruwage D, Sahota A, McCrory C, Hladunewich MA, Gill J, et al. Socioeconomic Position and Incidence of Glomerular Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):367-374. DOI: 10.2215/CJN.08060719
2. Батюшин М.М., Дмитриева О.В., Терентьев В.П., Давиденко К.С. Расчетные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Терапевтический архив*. 2008;80(6):62-65. eLIBRARY ID: 23775755
3. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Асрумян Э.Г. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):90-96. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-90-96
4. Gigante A, Barbano B, Di Mario F, Rosato E, Simonelli M, Rocca AR, et al. Renal parenchymal resistance in patients with biopsy proven glomerulonephritis: Correlation with histological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):469-74. DOI: 10.1177/0394632016645590
5. Al-Katib S, Shetty M, Jafri SM, Jafri SZ. Radiologic Assessment of Native Renal Vasculature: A Multimodality Review. *Radiographics*. 2017;37(1):136-156. DOI: 10.1148/rg.2017160060
6. Agarwal R. Why does renal resistive index predict mortality in chronic kidney disease? *Hypertension*. 2015;66(2):267-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.115.05690
7. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеваальде С.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
8. Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Резистентная гипертония: фокус на поражение сосудистого русла. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):16-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26.
9. Ovrehus MA., Oldereid TS, Dadfar A, Bjørneklett R, Aasard KI., Fogo AB., et al. Clinical Phenotypes and Long-term Prognosis in White Patients With Biopsy-Verified Hypertensive Nephrosclerosis. *Kidney Int Rep*. 2020;5:339-347. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.12.010.
10. Gulek B, Soker G, Erken E, Adam FU, Varan HI, Ada S, et al. The Usefulness of Renal Doppler Parameters in Chronic Kidney Disease: Is There a Cut-Off Value to Estimate End Stage Kidney Disease? *Open Journal of Radiology*. 2016;6(1):64450. DOI: 10.4236/ojrad.2016.61003.
11. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Антипова Н.В. Прогнозирование ремоделирования ткани почек с учетом структурных изменений почечных артерий малого диаметра. *Нефрология*. 2016;20(5):55-61. eLIBRARY ID: 26727707
12. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol*. 2012;2012:139565. DOI: 10.1155/2012/139565
13. Fu Q, Colgan SP, Shelley CS. Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016;14(1):15-39. DOI: 10.3121/cmr.2015.1282

Информация об авторах

Левицкая Екатерина Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6165-3943. E-mail: es.med@mail.ru.

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Синельник Елена Александровна, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ «Областная больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5568-6199. E-mail: ob2p@mail.ru.

Багмет Александр Данилович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: bagmet1957@yandex.ru.

Мокрушин Александр Аркадьевич, фармаколог-биолог, магистр биологии, ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств ме-

Information about the authors

Ekaterina S. Levickaja, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6165-3943. E-mail: es.med@mail.ru.

Mikhail M. Batiushin, Professor, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Elena A. Sinel'nik, Head of the Pathological Department of the Regional Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5568-6199. E-mail: ob2p@mail.ru.

Aleksandr D. Bagmet, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: bagmet1957@yandex.ru.

Aleksandr A. Mokrushin, Pharmacologist-biologist, Master of Biology, Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicines, Federal Service for Surveillance in Healthcare, Branch of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7820-9515. E-mail: dr.kyst@gmail.com.

Marina D. Cherkashina, Senior Pharmacologist, Biology Specialist, Information and Methodological Center for Expertise,

дицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Филиал города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7820-9515. E-mail: dr.kyst@gmail.com.

Черкашина Марина Дмитриевна, старший фармаколог, специалист биологии, ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Филиал города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8954-2193. E-mail: dr.kyst@gmail.com.

Чумакова Ирина Евгеньевна, заместитель директора, ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Филиал города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1974-8831. E-mail: chydik@mail.ru.

Гапоненко Наталья Игорьевна, к.хим.н., руководитель аналитической лаборатории, ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Филиал города Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6264-0519. E-mail: chydik@mail.ru.

Нажева Марина Ибрагимовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5978-4415. E-mail: nazheva@mail.ru.

Accounting and Analysis of the Circulation of Medicines, Federal Service for Surveillance in Healthcare, Branch of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8954-2193. E-mail: dr.kyst@gmail.com.

Irina E. Chumakova, Deputy Director, Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicinal Products, Branch of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1974-8831. E-mail: chydik@mail.ru.

Natal'ja I. Gaponenko, Cand. Sci. (Chemistry), Head of the Analytical Laboratory, Information and Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicinal Products, Branch of the city of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6264-0519. E-mail: chydik@mail.ru.

Marina I. Nazheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5978-4415. E-mail: nazheva@mail.ru.

Получено / Received: 21.04.2021

Принято к печати / Accepted: 16.05.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-56-61

СУММАРНАЯ ПЛОЩАДЬ КАРОТИДНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КАК МАРКЕР БЕССИМПТОМНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.В. Генкель, И.И. Шапошник, Е.В. Лебедев, А.О. Салашенко

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Цель: изучить прогностическую значимость различных ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий в отношении наличия бессимптомного атеросклеротического заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК). **Материалы и методы:** в исследовании приняло участие 193 пациента с каротидным атеросклерозом. Всем пациентам было проведено дуплексное сканирование сонных артерий и артерий нижних конечностей. Суммарная высота атеросклеротических бляшек (сПС) определялась как общая высота всех бляшек в сонных артериях. Суммарная площадь атеросклеротических бляшек в сонных артериях (сТПА) оценивалась в продольном положении, площадь бляшек измерялась в режиме ручной трассировки. **Результаты:** бессимптомное ЗАНК было диагностировано у 31,6% пациентов. Увеличение сТПА в отличие от сПС и максимального стеноза сонных артерий являлось независимым предиктором ЗАНК и было связано с увеличением относительного риска его наличия в 6,78 раз (95% CI 2,48 – 18,5; $p < 0,0001$). сТПА $\geq 42,5$ мм² позволяло диагностировать бессимптомное ЗАНК с чувствительностью 70,2% и специфичностью 73,0%. **Заключение:** у пациентов с каротидным атеросклерозом увеличение сТПА в отличие от сПС и степени стеноза сонных артерий являлось статистически значимым независимым предиктором ЗАНК.

Ключевые слова: атеросклероз, каротидный атеросклероз, заболевание периферических артерий, бремя бляшки, площадь бляшки.

Для цитирования: Генкель В.В., Шапошник И.И., Лебедев Е.В., Салашенко А.О. Суммарная площадь каротидных атеросклеротических бляшек как маркер бессимптомного заболевания артерий нижних конечностей. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):56-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-56-61

Контактное лицо: Вадим Викторович Генкель, henkel-07@mail.ru

CAROTID TOTAL PLAQUE AREA AS A MARKER OF ASYMPTOMATIC LOWER EXTREMITY ARTERIAL DISEASE

V.V. Genkel, I.I. Shaposhnik, E.V. Lebedev, A.O. Salashenko

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Objective: to examine the prognostic value of ultrasound markers of carotid atherosclerosis in relation to the presence of asymptomatic lower extremity peripheral artery disease (PAD). **Materials and Methods:** the study included 193 patients with carotid atherosclerosis. All patients underwent duplex ultrasound scanning (DUS) of carotid and lower limb arteries. The carotid plaque score (cPS) was determined as the total height of all plaques in the carotid arteries. The carotid total plaque area (cTPA) was estimated in the longitudinal position, the area of plaque was measured in the manual trace mode. **Results:** asymptomatic lower extremity PAD was diagnosed in 31.6% of patients. The increase in cTPA, in contrast to cPS and the degree of carotid stenosis, was independent predictor of lower extremity PAD and was associated with an increase in the relative risk of its presence by 6.78 times (95% CI 2.48-18.5; $p < 0.0001$). cTPA ≥ 42.5 mm² made it possible to diagnose asymptomatic lower extremity PAD with a sensitivity of 70.2% and specificity of 73.0%. **Conclusion:** In patients with carotid atherosclerosis among carotid atherosclerosis markers only cTPA, in contrast to cPS and the degree of carotid stenosis, had an independent predictive value regarding the presence of asymptomatic lower extremity PAD.

Keywords: atherosclerosis, carotid atherosclerosis, peripheral arterial disease, plaque burden, plaque area

For citation: Genkel V.V., Shaposhnik I.I., Lebedev E.V., Salashenko A.O. Carotid total plaque area as a marker of asymptomatic lower extremity arterial disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):56-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-56-61

Corresponding author: Vadim Genkel, henkel-07@mail.ru

Введение

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, поражающее артерии эластического типа, а также крупные и средние артерии мышечного типа [1]. В настоящее время известно, что атеросклероз в большинстве случаев развивается и прогрессирует одновременно в нескольких сосудистых бассейнах, и клинически манифестное или бессимптомное поражение одной сосудистой территории с высокой вероятностью может указывать на субклиническое поражение другого бассейна [2]. Знание данных закономерностей развития атеросклероза может быть использовано в клинической практике с целью разработки и внедрения протоколов скрининга мультифокального атеросклероза (МФА) в различных категориях пациентов.

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 г. впервые был добавлен раздел, посвященный ведению пациентов с МФА [3]. Тем не менее необходимо отметить, что в данных рекомендациях отсутствует алгоритм принятия решений о скрининге заболевания артерий нижних конечностей (АНК) у пациентов с каротидным атеросклерозом в связи с недостаточностью данных. Дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) — это неинвазивная, хорошо воспроизводимая диагностическая методика, широко используемая с целью стратификации кардиоваскулярного риска и визуализации субклинического атеросклероза [4]. По данным различных клинических исследований, тяжесть атеросклеротического поражения АНК и сонных артерий находится в тесной взаимосвязи [5]. Однако принятие решения о скрининге поражения других сосудистых бассейнов у бессимптомных субъектов после выявления каротидного атеросклероза, по данным ДУС, до настоящего времени является диагностической дилеммой и актуальной задачей для клинических исследований.

Цель исследования — изучить прогностическую значимость различных ультразвуковых маркеров атеросклероза сонных артерий в отношении наличия бессимптомного атеросклеротического заболевания АНК (ЗАНК).

Материалы и методы

В исследование были включены больные в возрасте 40 – 75 лет с выявленным, по данным ультразвукового дуплексного сканирования, атеросклерозом артерий каротидного бассейна. Критерием диагностики атеросклероза сонных артерий являлось наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в брахиоцефальных артериях.

Перед участием в исследовании всеми больными было подписано добровольное информированное согласие. План работы был одобрен Локальным этическим комитетом (протокол заседания Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России № 1 от 14.01.2017). Критериями исключения являлись острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, онкологические заболевания с активностью процесса в течение последних пяти лет, хроническая болезнь почек со снижением СКФ меньше 15 мл/мин/1,73 м², цирроз печени любой этиологии.

Протокол ультразвукового исследования периферических сосудов подробно описан нами ранее [6,7]. Оценивали параметры, отражающие степень нагруженности артерий каротидного бассейна АСБ: общий размер (carotid plaque score, cPS) и суммарную площадь АСБ (carotid total plaque area, cTPA) [8 – 12].

Измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), артериального давления (АД) проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в научном докладе Американской ассоциации сердца [13]. Систолическое АД измеряли в доплерографическом режиме.

Всем пациентам определяли следующие лабораторные показатели после 8-часового голодания: концентрацию общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), гликированного гемоглобина, креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием ПО IBM SPSS Statistics, версия 18. Для описания качественных величин рассчитывались частоты и доли (в %). Для описания количественных переменных в случае несоответствия распределения величины нормальному использовали медиану (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль], в случае нормального распределения значений величины использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD). При анализе количественных данных для выявления линейной взаимосвязи между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали множественный логистический регрессионный анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчётом площади под характеристической кри-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Характеристики	Пациенты (n=193)
Возраст, лет, (Me [LQ; UQ])	60,0 (54,0; 66,0)
Мужчины (n, %) / Женщины (n, %)	115 (59,6) / 78 (40,4)
ИМТ, кг/м ² , (Me [LQ; UQ])	28,4 (25,1; 31,2)
Ожирение, (n, %)	69 (35,7)
Абдоминальное ожирение, (n, %)	128 (66,3)
Курение, (n, %)	57 (29,5)
Ишемическая болезнь сердца, (n, %)	120 (62,2)
Постинфарктный кардиосклероз, (n, %)	57 (29,5)
Реваскуляризации миокарда, (n, %)	47 (24,3)
Сахарный диабет 2 типа, (n, %)	70 (36,2)
Артериальная гипертензия, (n, %)	166 (86,0)
Хроническая сердечная недостаточность, (n, %)	104 (53,8)
Дезагреганты, (n, %)	130 (67,3)
Бета-блокаторы, (n, %)	103 (53,3)
Ингибиторы РААС, (n, %)	128 (66,3)
Диуретики, (n, %)	32 (16,6)
Статины, (n, %)	114 (59,0)
ОХС, ммоль/л, (Me [LQ; UQ])	5,13 (4,01; 6,29)
ХС ЛНП, ммоль/л, (Me [LQ; UQ])	3,04 (2,08; 4,10)
ХС ЛВП, ммоль/л, (Me [LQ; UQ])	1,19 (0,99; 1,52)
ТГ, ммоль/л, (Me [LQ; UQ])	1,54 (1,13; 2,06)
вЧСРБ, мг/л, (Me [LQ; UQ])	1,93 (0,87; 3,89)
Гликированный гемоглобин, %, (Me [LQ; UQ])	5,50 (4,83; 6,35)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (Me [LQ; UQ])	61,0 (52,0; 72,0)

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

вой (AUC) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 193 пациента с субклиническим каротидным атеросклерозом. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Следует отметить, что более половины включённых в исследование пациентов страдали ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Результаты ДУС периферических артерий представлены в табл. 2.

Таким образом, АСБ в АНК были выявлены у 78,7% пациентов с каротидным атеросклерозом. Бессимптомное атеросклеротическое ЗАНК, определяемое по снижению ЛПИ менее 0,9 и/или наличию стенозов более 50%, было диагностировано у 31,6% пациентов. С целью определения оптимальных пороговых значений МаксСтСА, СРS и сТРА в отношении прогнозирования наличия атеросклеротического ЗАНК был проведен ROC-анализ. ROC-кривые пред-

ставлены на рис. 1 ($p < 0,0001$ для всех). Диагностическая ценность изучаемых показателей, оцениваемая по площади под ROC-кривой, является сопоставимой при незначительном преимуществе сТРА.

По результатам анализа были определены отрезные значения МаксСтСА, СРS и сТРА, превышение которых указанной чувствительностью и специфичностью позволяет прогнозировать наличие ЗАНК: МаксСтСА — 41,0% (чувствительность 70,2%, специфичность 67,0%); СРS — 4,10 мм (чувствительность 66,7%, специфичность 71,3%); сТРА — 42,5 мм² (чувствительность 70,2%, специфичность 73,0%).

Для уточнения независимой предиктивной ценности различных ультрасонографических маркеров каротидного атеросклероза в отношении субклинического ЗАНК был проведён полиномиальный логистический регрессионный анализ с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, АГ, курение, ожирение, сахарный диабет, уровень ХС ЛНП, вЧСРБ, СКФ. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таким образом, лишь такой показатель как сТРА являлся независимым предиктором наличия бессимптомного ЗАНК.

Таблица 2

Результаты ДУС периферических артерий

Характеристики	Пациенты (n=193)
ТКИМ _{ср} ОСА, (Ме [LQ; UQ])	0,88 (0,77; 0,99)
cPS, мм, (Ме [LQ; UQ])	3,80 (2,49; 4,85)
cTPA, мм ² , (Ме [LQ; UQ])	38,0 (26,0; 61,0)
МаксСтСА, %, (Ме [LQ; UQ])	36,0 (30,0; 45,0)
МакСтСА ≥50%, (n, %)	40 (20,7)
АСБ в АНК, (n, %)	152 (78,7)
Стенозы АНК ≥50%, (n, %)	61 (31,6)
ЛПИ <0,9, (n, %)	39 (20,2)

Примечания: ТКИМ_{ср} — средняя толщина комплекса интима-медиа; ОСА — общая сонная артерия; МаксСтСА — максимальный стеноз сонных артерий; АСБ — атеросклеротическая бляшка; АНК — артерии нижних конечностей; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

Обсуждение

Использование показателей атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна в качестве маркеров системного атеросклероза и поражения других сосудистых территорий не является новым подходом. Наиболее часто в качестве сосудистых бассейнов, репрезентирующих бремя атеросклероза, используются каротидные артерии и АНК, что в значительной степени связано с относительной простотой и доступностью применяющихся методик (ДУС, ЛПИ) [13].

Значительное количество публикаций посвящено выявлению стенозов сонных артерий у пациентов с ЗАНК. Так, по данным L. Razzouk et al., у пациентов со снижением ЛПИ менее 0,9 статистически значимо чаще встречались стенозы сонных артерий более 50% в сравнении с пациентами с нормальными значениями ЛПИ (18,8% против 3,3%, $p < 0,0001$) [5]. При этом наличие бессимптомного ЗАНК ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) наличия стенозов сонных артерий в 2,91 раза (95% ДИ 2,84 – 2,98). Аналогичные данные были получены в других исследованиях [14 – 16]. С другой стороны, данные о предиктивной ценности различных ультразвукографических маркеров каротидного атеросклероза в отношении наличия субклинического ЗАНК крайне ограничены. Тем не менее важность данного вопроса не вызывает сомнений, что напрямую связано с особенностями национальных

систем здравоохранения и используемыми рекомендациями. Так, например, несмотря на то, что в рекомендациях Американской ассоциации сердца по первичной кардиоваскулярной профилактике с целью рестратификации риска у субъектов промежуточного кардиоваскулярного риска рекомендована оценка коронарного кальция, в Российской Федерации и большинстве постсоветских стран с данной целью используется ДУС артерий каротидного бассейна (что не противоречит актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологов по дислипидемиям) [17,18]. Разработка подходов, обосновывающих скрининг бессимптомного заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с выявленным каротидным атеросклерозом, является крайне актуальной задачей. Помимо прочего это связано с тем, что выявление поражения АНК может привести к существенной коррекции тактики ведения пациента [3].

В проведенном исследовании у пациентов с выявленным каротидным атеросклерозом субклиническое ЗАНК встречалось в 31,6% случаев. При этом независимым предиктором являлось увеличение cTPA ≥42,5 мм², позволяющее диагностировать поражение артерий нижних конечностей с чувствительностью 70,2% и специфичностью 73,0%. При этом необходимо отметить, что другой показатель бремени каротидного атеросклероза — cPS, а также степень стенозирования сонных артерий значимо

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа

Характеристики	Пороговые значения	Относительный риск	95%-доверительный интервал		p
			Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	
МаксСтСА	41,0%	2,06	0,80	5,28	0,130
cPS	4,10 мм	2,26	0,92	5,59	0,075
cTPA	42,5 мм ²	6,78	2,48	18,5	<0,0001

Примечания: cPS — carotid plaque score; cTPA — carotid total plaque area; МаксСтСА — максимальный стеноз сонных артерий

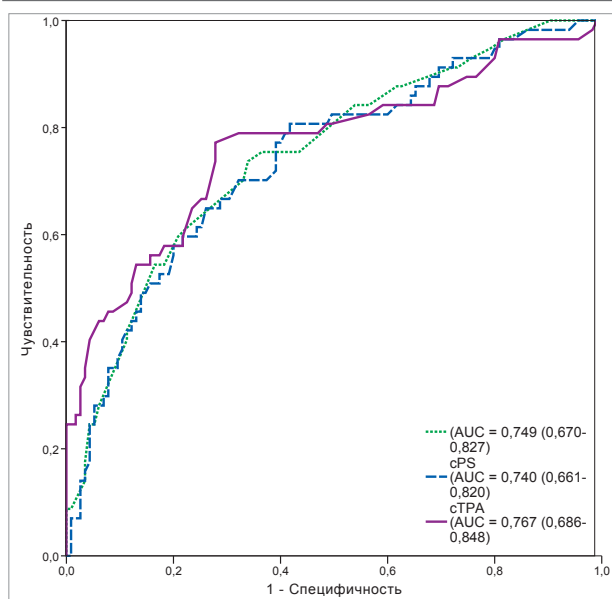


Рисунок 1. ROC-кривые для МаксСтСА, сPS и сТПА.

не ассоциировались с риском наличия субклинического атеросклеротического ЗАНК.

Таким образом, необходимо отметить несколько моментов. Во-первых, маркер бремни каротидного атеросклероза в проведенном исследовании превосходил степень стенозирования сосуда в отношении репрезентации распространенности системного атеросклероза. Полученные данные согласуются с результатами опубликованных ранее исследований. Так, в исследовании GL ten Kate et al. увеличение максимальной толщины бляшек в сонных артериях более 1,5 мм с чувствительностью 94% и специфичностью 35% позволяло диагностировать обструктивный коронарный атеросклероз [19]. В работе А.М. Johri et al. увеличение сТПА $\geq 25,6$ мм² являлось предиктором стенозирующего коронарного атеросклероза с чувствительностью 67% и специфичностью 66% (AUC 0,696) [20]. При

этом, по данным H. Sillesen et al., бремя каротидного атеросклероза сильнее коррелировало с кальцинозом коронарных артерий (CaCs) в сравнении с ЛПИ, ТКМ ОСА и диаметром брюшной аорты [21]. Кроме того, в ряде исследований, в которых оценивалось бремя коронарного атеросклероза, было продемонстрировано, что бремя атеросклероза является предиктором неблагоприятных исходов независимо от степени стенозирования сосуда [21, 22]. Во-вторых, различные маркеры бремени атеросклероза могут иметь неодинаковую диагностическую и прогностическую ценность. Так, в проведенном исследовании сТПА (но не сPS) являлось статистически значимым предиктором поражения артерий нижних конечностей. Кроме того, ранее нами было продемонстрировано, что сТПА (но не сPS) являлась независимым предиктором кардиоваскулярных событий у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска [24].

Заключение

У пациентов с каротидным атеросклерозом субклиническое атеросклеротическое ЗАНК встречалось в 31,6% случаев. Увеличение сТПА в отличие от сPS и степени стеноза сонных артерий являлось статистически значимым независимым предиктором ЗАНК и ассоциировалось с увеличением ОР его наличия в 6,78 раза (95% ДИ 2,48 – 18,5; $p < 0,0001$). сТПА $\geq 42,5$ мм² позволяло диагностировать ЗАНК с чувствительностью 70,2% и специфичностью 73,0%, что, по нашему мнению, позволяет рекомендовать использование данного маркера при решении вопроса о ультразвуковом скрининге ЗАНК.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):199-211. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.5
2. Zhang Q, Wang A, Zhang S, Li N, Chen S, Zhang Y, et al. Asymptomatic polyvascular disease and the risks of cardiovascular events and all-cause death. *Atherosclerosis.* 2017;262:1-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.015.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
4. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Ершова А.И., Кошурникова М.В., Порога А.Н. Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(5):62-68. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-62-68
5. Razzouk L, Rockman CB, Patel MR, Guo Y, Adelman MA, Riles TS, et al. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis--Data from Life Line Screening®. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):687-91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.029
6. Генкель В.В., Салашенко А.О. Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(4):51-54. eLIBRARY ID: 30683049
7. Генкель В.В., Салашенко А.О., Шапошник И.И. Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости у пациентов

- со стабильной ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;32(3):28-36. eLIBRARY ID: 35280316
8. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7(3):396-403. DOI: 10.1111/jdi.12403
 9. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, Riesen W, Vogt P, Bovet P. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(3):589-99. DOI: 10.1007/s10554-012-0124-3
 10. DeMarco JK, Spence JD. Plaque Assessment in the Management of Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2016;26(1):111-27. DOI: 10.1016/j.nic.2015.09.009
 11. Spence JD. Measurement of carotid plaque burden. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):383-4. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3002
 12. Genkel VV, Kuznetsova AS, Sumerkina VS, Salashenko AO, Shaposhnik II. The prognostic value of various carotid ultrasound parameters in patients at high and very high cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2019;292:225-229. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.038
 13. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318276fbc
 14. Singh SS, Pilkerton CS, Shrader CD Jr, Frisbee SJ. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? *BMC Public Health*. 2018;18(1):429. DOI: 10.1186/s12889-018-5263-6
 15. Velioglu Y, Yüksel A. Frequency of asymptomatic stenotic carotid artery disease in patients with lower extremity peripheral arterial disease. *Turk J Vasc Surg*. 2019;28(2):073-077.
 16. Ahmed B, Al-Khaffaf H. Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(3):262-71. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.10.017
 17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
 18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 19. ten Kate GL, ten Kate GJ, van den Oord SC, Dedic A, Dharampal AS, Nieman K, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1305-10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.01.274
 20. Johri AM, Behl P, Héti MF, Haqqi M, Ewart P, Day AG, et al. Carotid Ultrasound Maximum Plaque Height-A Sensitive Imaging Biomarker for the Assessment of Significant Coronary Artery Disease. *Echocardiography*. 2016;33(2):281-9. DOI: 10.1111/echo.13007
 21. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entekin R, Garcia M, Falk E, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(7):681-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.03.013
 22. Ghanem AM, Hamimi AH, Matta JR, Carass A, Elgarf RM, Gharib AM, et al. Automatic Coronary Wall and Atherosclerotic Plaque Segmentation from 3D Coronary CT Angiography. *Sci Rep*. 2019;9(1):47. DOI: 10.1038/s41598-018-37168-4
 23. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1042-1050. DOI: 10.1093/ehjci/jex239
 24. Selwaness M, Hameeteman R, Van 't Klooster R, Van den Bouwhuisen Q, Hofman A, Franco OH, et al. Determinants of carotid atherosclerotic plaque burden in a stroke-free population. *Atherosclerosis*. 2016;255:186-192. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.030
 25. Ball S, Rogers S, Kanesalingam K, Taylor R, Katsogridakis E, McCollum C. Carotid plaque volume in patients undergoing carotid endarterectomy. *Br J Surg*. 2018;105(3):262-269. DOI: 10.1002/bjs.10670

Информация об авторах

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., доцент кафедры Пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0001-5902-3803. E-mail: henkel-07@mail.ru

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой Пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-7731-7730. E-mail: shaposhnik@yandex.ru.

Лебедев Евгений Владимирович, к.м.н., доцент кафедры Пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-7954-2990. E-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Салашенко Алексей Олегович, к.м.н., доцент кафедры Пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0003-3962-3662. E-mail: salachenko@hotmail.com.

Information about the authors

Vadim V. Genkel, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5902-3803. E-mail: henkel-07@mail.ru.

Igor I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7731-7730. E-mail: shaposhnik@yandex.ru.

Evgeny V. Lebedev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7954-2990. E-mail: evgueni.lebedev@mail.ru.

Alexey O. Salashenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3962-3662. E-mail: salachenko@hotmail.com.

Получено / Received: 10.04.2021

Принято к печати / Accepted: 17.05.2021

© Е.В. Болотова, И.В. Ковригина, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-62-69

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ПОЛИКЛИНИКЕ Г. КРАСНОДАРА ЗА 2015 – 2018 гг.

Е.В. Болотова¹, И.В. Ковригина^{1,2}

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: оценка динамики факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кратности посещений у пациентов, прошедших диспансеризацию в 2015 и 2018 гг., на фоне диспансерного наблюдения (ДН), в том числе по основному заболеванию артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). **Материалы и методы:** проведён анализ частоты ФР ССЗ, кратности посещений медицинской организации, в когорте взрослого населения ($n = 1170$), прошедшего диспансеризацию дважды в 2015 и 2018 гг., прикрепленного к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» г. Краснодара в зависимости от статуса диспансерного наблюдения (не состоящие, состоящие, состоящие с ССЗ). **Результаты:** в исследовании зарегистрировано снижение нерационального питания (НП) на 32,21%, 28,78% и 28% соответственно в группах «не состоящих под ДН», «состоящих под ДН» и «состоящих под ДН с ССЗ» за период наблюдения ($\chi^2 = 80,45$, $p = 0,001$, $\chi^2 = 59,96$, $p = 0,001$ и $\chi^2 = 47,8$; $p = 0,001$). Выявлено снижение регистрации низкой физической активности (НФА) на 50,33%, 24,72% и 21,85% соответственно в группах «не состоящих под ДН», «состоящих под ДН» и «состоящих под ДН с ССЗ» за период 2015 – 2018 гг. ($\chi^2 = 79,16$, $p = 0,001$, $\chi^2 = 30,6$, $p = 0,001$ и $\chi^2 = 22,42$; $p = 0,001$). На фоне проводимого наблюдения с 2015 по 2018 гг. выявлен рост избыточной массы тела (ИзМТ) и ожирения на 19,2% в группе «не состоящих под ДН» ($\chi^2 = 4,84$, $p = 0,028$); рост регистрации повышенного уровня артериального давления (АД) в группе «не состоящих под ДН» на 48,3% и снижение у пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении с ССЗ – на 24% ($\chi^2 = 19,77$, $p = 0,001$, $\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$). Выявлена тенденция к снижению частоты ФР ССЗ на фоне проводимых профилактических мероприятий с 2015 по 2018 гг. У лиц, состоящих под ДН по основной нозологии АГ, зарегистрировано достоверное снижение НП ($p = 0,001$), НФА ($p = 0,001$). В группе лиц, состоящих под ДН по основной нозологии ИБС, наблюдалось достоверное снижение НП ($p = 0,006$) и НФА ($p = 0,023$). У пациентов, состоящих под ДН с ССЗ, отмечена благоприятная динамика в отношении достижения целевых значений уровня АД и общего холестерина. Установлена тенденция к снижению кратности посещений по причине ССЗ у пациентов, «состоящих под ДН», на 32,2%, в том числе «состоящих под ДН с ССЗ», на 33,8% за период 2015 – 2018 гг. **Заключение:** выявлена тенденция к снижению частоты ФР ССЗ и кратности посещений по причине ССЗ у пациентов, «состоящих под ДН», что свидетельствует об эффективности мероприятий, проводимых в рамках ДН, вне зависимости от нозологической группы наблюдения пациентов.

Ключевые слова: фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания, диспансерное наблюдение

Для цитирования: Болотова Е.В., Ковригина И.В. Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне диспансерного наблюдения в поликлинике г. Краснодара за 2015 – 2018 гг. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):62-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-62-69

Контактное лицо: Ирина Валерьевна Ковригина, kovriginairina2010@mail.ru

DYNAMICS OF THE FACTORS CARDIOVASCULAR DISEASES DEPENDING ON A DISPENSARY OBSERVATION STATUS IN THE REGIONAL POLYCLINIC OF KRASNODAR, 2015-2018

E.V. Bolotova¹, I.V. Kovrigina^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

Objective: to study the dynamics of risk factors for cardiovascular diseases in patients who are under dispensary observation for the main disease arterial hypertension and coronary heart disease; the frequency of visits to a medical organization, depending

on the status of dispensary observation in a cohort of adults in 2015 and 2018. **Materials and Methods:** on the basis of the outpatient department of the Scientific Research Institute – Krasnodar Regional Hospital No. 1, we analyzed the incidence of CVD in the adult cohort ($n = 1170$), which passed of the clinical examination twice in 2015 and 2018. The analysis was carried out in groups depending on the status of the dispensary observation («not on dispensary observation», «total on dispensary observation» and «consisting on dispensary observation with CVD»). **Results:** a decrease in unhealthy diet by 32.21%, 28.78% and 28%, respectively, was shown in the groups «not on dispensary observation», «total on dispensary observation» and «consisting on dispensary observation with CVD» in 2015 and 2018, ($\chi^2 = 80.45$, $p = 0.001$, $\chi^2 = 59.96$, $p = 0.001$ and $\chi^2 = 47.8$; $p = 0.001$). In the groups «not on dispensary observation», «total on dispensary observation» and «consisting on dispensary observation with CVD» in 2015 and 2018, there was a decrease in low physical activity by 50.33%, 24.72% and 21.85%, respectively ($\chi^2 = 79.16$, $p = 0.001$, $\chi^2 = 30.6$, $p = 0.001$ and $\chi^2 = 22.42$; $p = 0.001$). Against the background of the ongoing preventive measures in 2015 – 2018. the cohort showed an increase in overweight and obesity by 19.2% in the «not on dispensary observation» group ($\chi^2 = 4.84$, $p = 0.028$); an increase in the frequency of elevated blood pressure by 48.33% in the «not on dispensary observation» group and a decrease in its frequency in the «consisting on dispensary observation with CVD» by 24% ($\chi^2 = 19.77$, $p = 0.001$, $\chi^2 = 7.1$; $p = 0.008$). Against the background of the ongoing preventive measures from 2015 to 2018, a tendency to reduce the frequency of FR CVD was revealed. A significant decrease in unhealthy diet ($p = 0.001$), low physical activity ($p = 0.001$), was registered in individuals who were on dispensary observation according to the main nosology of hypertension. In the group of individuals who were on dispensary observation according to the main nosology, there was a significant decrease in unhealthy diet ($p = 0.006$) and low physical activity ($p = 0.023$). In patients who are on dispensary observation with CVD, there was a favorable dynamics in terms of achieving the target values of the level of blood pressure and cholesterol. The revealed tendency to decrease the frequency of visits due to CVD in patients «consisting on dispensary observation» by 32.2%, including «consisting on dispensary observation with CVD» by 33.8% for the period 2015 – 2018. **Conclusions:** there was a tendency to decrease the frequency of risk factor CVD and the frequency of visits due to CVD in patients «consisting on dispensary observation», which indicates the effectiveness of measures carried out within the observation, regardless of the nosological group of patients.

Key words: risk factor, cardiovascular disease, dispensary observation

For citation: Bolotova E.V., Kovrigina I.V. Dynamics of the factors cardiovascular diseases depending on a dispensary observation status in the regional polyclinic of Krasnodar, 2015-2018. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):62-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-62-69

Corresponding author: Irina V. Kovrigina, kovriginairina2010@mail.ru

Введение

Смертность от болезней системы кровообращения в России, несмотря на достижение определенных положительных результатов, остается на высоком уровне [1, 2]. В ряде исследований показаны возможности снижения смертности, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при сочетании современных методов диагностики и лечения, но и в большей мере профилактических мероприятий, направленных на выявление и коррекцию факторов риска (ФР) ССЗ, — диспансеризации и диспансерного наблюдения [3, 4]. Влияние изменения образа жизни и коррекции модифицируемых ФР ССЗ на уровень смертности трудно переоценить. Так, до 75% смертности от ССЗ можно предотвратить своевременными профилактическими мероприятиями по коррекции ФР ССЗ. Ведущая роль в профилактике ССЗ принадлежит профилактическому медицинскому осмотру и диспансеризации определенных групп взрослого населения [5], которые позволяют выявлять ССЗ и риски их развития и проводить профилактическое консультирование, и как продолжение непрерывного профилактического подхода — диспансерному наблюдению пациентов с уже установленными хроническими инфекционными заболеваниями, в том числе ССЗ [6, 7]. В результате анализа проводимой масштабной диспансери-

зации в нашей стране показана высокая практическая значимость комплексной методологии в выявлении ФР ССЗ и обозначена необходимость совершенствования процессов, направленных на выявление ФР, тактики профилактического воздействия [8], активного привлечения населения к прохождению диспансеризации и диспансерного наблюдения (ДН) с целью как можно более раннего выявления ССЗ и ФР их развития, своевременного назначения лечения, профилактики развития возможных осложнений. Вместе с тем хорошо известна проблема недостаточной постановки под наблюдение пациентов по результатам диспансеризации. Так, в 2014 г. в РФ поставлено под ДН только 41% пациентов, имеющих III группу здоровья [3]. В связи с низкой долей пациентов с ССЗ, взятых под ДН, требуется непрерывное совершенствование организационных механизмов постановки и проведения ДН, внедрения критериев качества его осуществления [9, 10]. Вышеизложенное определяет актуальность продолжения исследований по изучению региональных особенностей ДН пациентов, направленных на разработку и совершенствование профилактики в первичном звене здравоохранения и повышение эффективности ДН [11].

Цель исследования — оценка динамики факторов риска ССЗ и кратности посещений у пациентов, прошедших диспансеризацию в 2015

и 2018 гг., на фоне ДН, в том числе по основному заболеванию артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Материалы и методы

Проведен анализ частоты и значений ФР ССЗ в когорте взрослого населения, прикрепленного для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1» г. Краснодара, прошедшего диспансеризацию дважды (2015 и 2018 гг., 1170 человек). В зависимости от статуса ДН проведен анализ данных в группах пациентов, находящихся под ДН, под ДН с ССЗ и без ДН. Проведен анализ динамики ФР ССЗ в группах пациентов, находящихся под ДН по основному заболеванию АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Протокол исследования был одобрен Независимым Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ». Пациенты подписывали письменное информированное добровольное согласие.

Данные, необходимые для проведения исследования (статус ДН, коды МКБ основного и сопутствующего заболевания, даты и количество посещений с кодами МКБ основного и сопутствующего заболеваний, ФР ССЗ и их значения) по прикрепленному населению за 2015 – 2018 гг., собраны из первичной медицинской документации и из медицинской информационной системы АС «Поликлиника» и занесены в единую персонифицированную электронную базу в формате Excel. Статистический анализ проведен по результатам данных анкетирования, антропометрии, физикального и лабораторного исследований, с учетом критериев ФР ССЗ (приказы МЗ РФ от 03.02.15 г. № 36ан и от 26.10.2017 г. № 869н.^{1,2}). Статистическая обработка проведена с помощью программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft Inc., США), «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США) и «SPSS 13.0 for Windows» («SPSS: An IBM Company», США). Для оценки различий по качественному признаку при парных сравнениях использован критерий МакНемара, межгрупповых различий независимых групп — критерий согласия Пирсона с поправкой Йетса. Уровнем статистической значимости, при котором принималась нулевая гипотеза об отсутствии различий во всех случаях, считали $p > 0,05$.

Результаты

В 2015 г. прошли диспансеризацию 2461 человек, в 2018 г. — 2772. Когорта лиц, прошедших

диспансеризацию дважды в 2015 и повторно в 2018 гг., составила 1170 человек. С целью сравнительного анализа частоты ФР ССЗ в указанной когорте все обследованные разделены на группы в соответствии со статусом ДН: группа пациентов «не состоящих под ДН» — 623 человека (53,25%), группа «состоящих под ДН» — 547 человек (46,75%), из них «состоящих под ДН с ССЗ» — 414 человек (35,38% от когорты) ($\chi^2 = 77,25$; $p = 0,001$).

По результатам диспансеризации 2015 г., было зарегистрировано нерациональное питание (НП) у 76,8% (899 человек) от всех обследованных из когорты, в 2018 г. частота НП статистически значимо снизилась и зарегистрирована в 53,3% случаев (у 624 человек) ($\chi^2 = 142,18$; $p = 0,001$). Проведено сравнение частоты регистрации НП в группах «не состоящих под ДН», «всего состоящих под ДН» и «состоящих под ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг., показано снижение НП на 32,21%, 28,78% и 28% соответственно ($\chi^2 = 80,45$, $p = 0,001$, $\chi^2 = 59,96$, $p = 0,001$ и $\chi^2 = 47,8$; $p = 0,001$). У лиц, состоящих под ДН с ССЗ за период 2015 – 2018 гг., выявлено статистически значимое снижение частоты НП с 80,2% до 57,7% ($p = 0,001$).

Низкая физическая активность (НФА) зарегистрирована у 57,3% (670 человек) в 2015 г. от всех лиц когорты, в 2018 г. частота НФА статистически значимо снизилась до 36,5% (427 человек) ($\chi^2 = 100,5$; $p = 0,001$). Зарегистрировано снижение НФА в группах «не состоящих под ДН», «всего состоящих под ДН» и «состоящих под ДН с ССЗ» в динамике с 2015 по 2018 гг. на 50,33%, 24,72% и 21,85% соответственно ($\chi^2 = 79,16$, $p = 0,001$, $\chi^2 = 30,6$, $p = 0,001$ и $\chi^2 = 22,42$; $p = 0,001$).

Избыточная масса тела (ИзМТ) и ожирение зарегистрировано в 2015 г. у 49,6% (580 человек) от всех лиц когорты, в 2018 г. частота ИзМТ и ожирения увеличилась до 52,6% (615 человек) ($\chi^2 = 1,97$; $p = 0,16$). На фоне проводимого ДН в 2015 – 2018 гг. в когорте выявлен рост избыточной массы тела (ИзМТ) и ожирения на 19,2% в группе «не состоящих под ДН» ($\chi^2 = 4,84$, $p = 0,028$) и снижение на 0,79% и 0,31% в группах «состоящих под ДН» и «состоящих под ДН с ССЗ» ($\chi^2 = 4,84$, $p = 0,028$, $\chi^2 = 0,017$, $p = 0,896$ и $\chi^2 = 0,004$; $p = 0,95$).

В 2015 г. гиперхолестеринемия (ГХС) зарегистрирована у 32,6% (382 человек) от лиц когорты, в 2018 г. частота ГХС не изменилась и составила 32,8% (384 человек) ($\chi^2 = 0,0$; $p = 0,99$). При сравнении частоты ГХС в группах пациентов, «не состоящих под ДН», «всего состоящих под ДН» и «состоящих под ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг., выявлено увеличение данного ФР в группе «не состоящих под ДН» на 11,86% и тенденция к снижению ГХС на 4,55% и 6,67% соответственно во

¹Приказ Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8542>. (дата обращения: 19.05.2021).

²Приказ Минздрава России от 26.10.2017 N 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9556-prikaz>. (дата обращения: 19.05.2021).

второй и третьей группах ($\chi^2 = 0,846$, $p = 0,358$; $\chi^2 = 0,444$, $p = 0,506$ и $\chi^2 = 0,817$, $p = 0,367$).

В 2015 г. повышенный уровень артериального давления (АД) зарегистрирован у 35,81% ($n = 419$) от всех лиц данной когорты. В 2018 г. доля лиц с повышенным уровнем АД составила 37,86% ($n = 443$) пациентов ($\chi^2 = 0,972$; $p = 0,325$). Зарегистрирован рост данного ФР на 48,33% в группе «не состоящих под ДН» и снижение его частоты в группе «состоящих под ДН с ССЗ» на 24% ($\chi^2 = 19,77$, $p = 0,001$, $\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$).

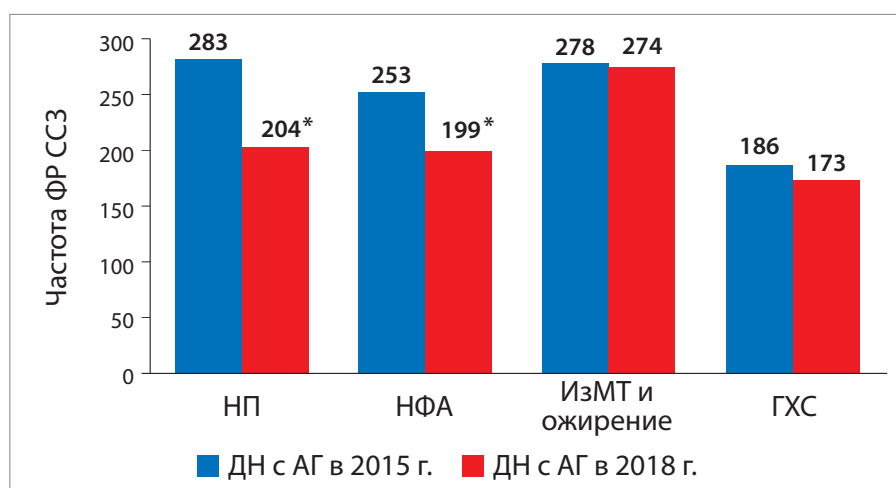
Проведён анализ динамики ФР ССЗ в группах пациентов, находящихся под ДН по основному заболеванию АГ и ИБС (рис. 1, 2).

В группе лиц, состоящих под ДН с ССЗ по основной нозологии АГ, в динамике за 2015 – 2018 гг. на фоне ДН зарегистрировано статистически значимое снижение следующих ФР ССЗ: НП — на 27,92% ($\chi^2 = 40,022$, $p = 0,001$), НФА —

на 21,34% ($\chi^2 = 17,187$, $p = 0,001$), курение табака — на 62,5% ($\chi^2 = 8,748$, $p = 0,004$).

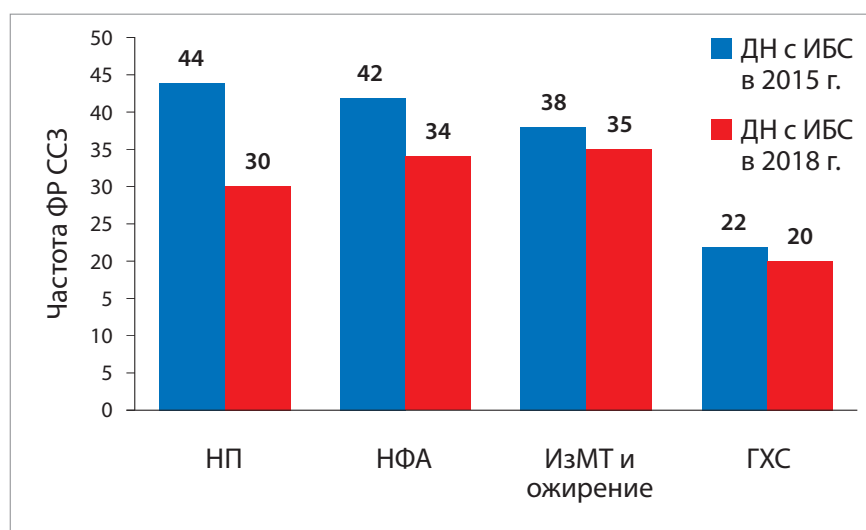
В группе лиц, состоящих под ДН с ССЗ по основной нозологии ИБС, на фоне ДН за период 2015 – 2018 гг. произошло статистически значимое снижение по таким модифицируемым ФР ССЗ, как НП — на 31,82% ($\chi^2 = 7,565$, $p = 0,006$) и НФА — на 28,57% ($\chi^2 = 5,239$, $p = 0,023$).

Всего за период 2015 – 2018 гг. пациенты из когорты прошедших диспансеризацию дважды посетили поликлинику в 41179 случаях (посещение врача с лечебно-диагностическими целями, в том числе в рамках диспансерного осмотра, исключены профилактические осмотры). В среднем каждое физическое лицо обратилось в учреждение за этот период 35 раз (8,75 визитов в год) по всем нозологиям (исключены коды МКБ F, O, P, Q, R, S, T, U, V, Z). Из них 644 пациента посещали 9851 раз медицинскую организацию с зарегистриро-



Примечание. * — $p < 0,05$.

Рисунок 1. Динамика ФР ССЗ у лиц, состоящих под ДН с АГ, за 2015 – 2018 гг.



Примечание. * — $p < 0,05$.

Рисунок 2. Динамика ФР ССЗ у лиц, состоящих под ДН с ИБС, за 2015 – 2018 гг.

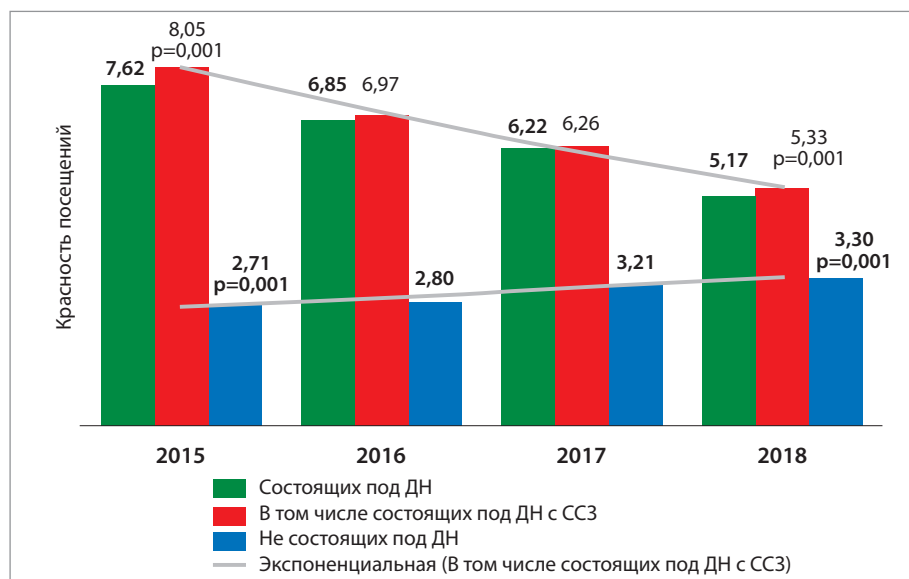


Рисунок 3. Кратность посещений пациентов с ССЗ в 2015-2018 годах в зависимости от статуса ДН.

ванными кодами МКБ класса I (БСК I00-I99), в среднем отмечено 3,8 посещений в год.

В 2015 г. у лиц, состоящих под ДН с ССЗ, средняя частота посещений по кодам МКБ I00 – I99 составила 8,05 в год на пациента, у не состоящих под ДН данный показатель на 66,33% был ниже и составил 2,71 визита в год ($\chi^2 = 9651,9$; $p = 0,001$) (рис. 3).

В динамике за 2015 – 2018 гг. наиболее выраженное снижение средней частоты посещений по кодам МКБ I00 – I99 на 33,8% выявлено у «состоящих под ДН с ССЗ», по группе пациентов «состоящих под ДН» наблюдается аналогичная тенденция, а именно снижение на 32,2%, а в группе «не состоящих под ДН», напротив, рост средней частоты посещений на 17,9% ($\chi^2 = 67,98$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 53,8$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 53,79$, $p = 0,001$, соответственно).

Наибольшая средняя частота посещений на одного пациента по причине АГ — 4,78 — за-

регистрирована у пациентов «состоящих под ДН с ССЗ» в 2015 г. в сравнении с 2,32 пациентами «не состоящими под ДН» ($\chi^2 = 2885,64$; $p = 0,001$) (рис. 4). В динамике за 2015 – 2018 гг. у лиц, «состоящих под ДН с ССЗ», выявлено снижение средней частоты посещений по причине АГ на 40,4%, в группе пациентов «состоящих под ДН» — снижение на 38,3%. Напротив, в группе «не состоящих под ДН» отмечен рост средней частоты посещений на 40,5% ($\chi^2 = 116$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 85,1$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 85,1$, $p = 0,001$ соответственно). Следует отметить, что по результатам ДН в 2015 – 2018 гг. средняя частота посещений по причине АГ статистически значимо выше в группе лиц, «не состоящих под ДН», — 3,26 — в сравнении с «состоящими под ДН с ССЗ» — 2,85 визита за год ($\chi^2 = 21,02$; $p = 0,001$).

Аналогичные тенденции наблюдаются при изучении средней частоты посещений на одного пациента по причине ИБС. В 2015 г. наиболее

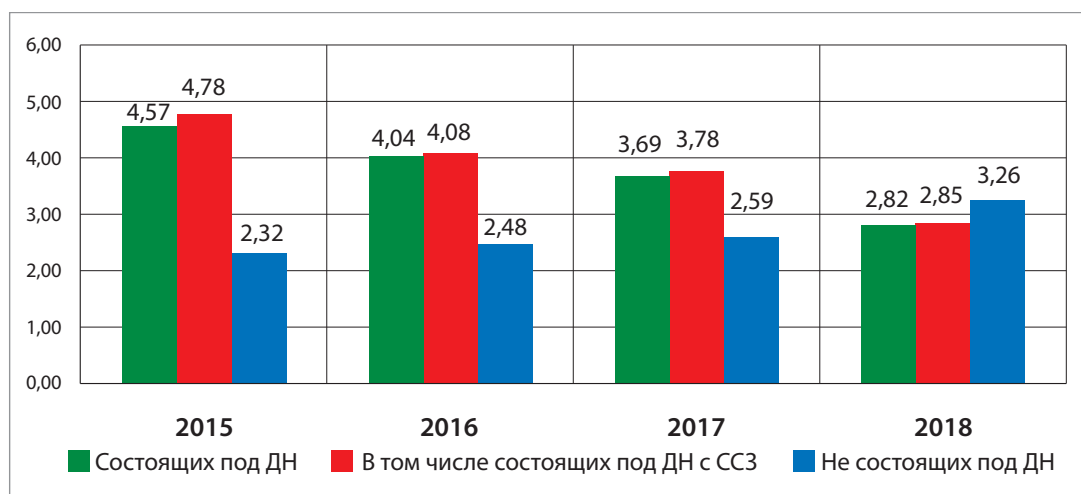


Рисунок 4. Кратность посещений пациентов с АГ в 2015 – 2018 гг. в зависимости от статуса ДН.

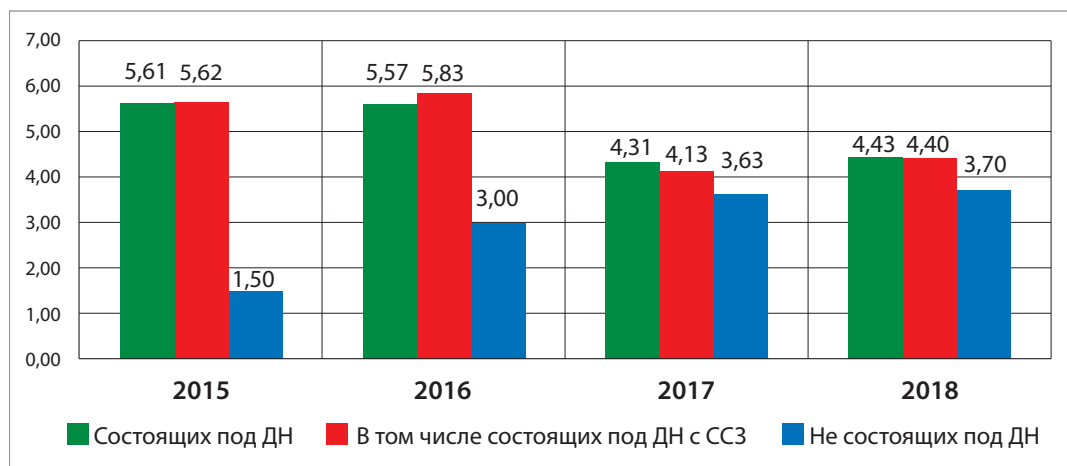


Рисунок 5. Кратность посещений пациентов с ИБС в 2015 – 2018 гг. в зависимости от статуса ДН.

высокая кратность посещений по причине ИБС зарегистрирована у пациентов из группы «состоящих под ДН с ССЗ» (5,62 визита за год) и наименьшая — у пациентов, «не состоящих под ДН» (1,5 визита за год) ($\chi^2 = 1727,12$; $p = 0,001$). При этом выявлена тенденция к снижению кратности посещений в группах «состоящих под ДН с ССЗ» и «состоящих под ДН» на 21,7% и 21,1% соответственно на фоне роста кратности посещений по причине ИБС у пациентов «не состоящих под ДН» на 146% ($\chi^2 = 16,22$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 39,8$, $p = 0,001$; $\chi^2 = 39,8$, $p = 0,001$ соответственно) (рис. 5).

Выявленная на протяжении 2015 – 2018 г. тенденция к снижению средней частоты посещений по причине болезней системы кровообращения (БСК) у пациентов, «состоящих под ДН», на 32,2%, в том числе «состоящих под ДН с ССЗ» — на 33,8%, свидетельствует об эффективности мероприятий, проводимых в рамках ДН, вне зависимости от нозологической группы, по которой наблюдаются пациенты.

Из сформированной в 2015 г. когорты повышенное АД на приеме у врача во время диспансеризации выявлено у 167 человек, из которых 92,21% (154 пациента) состояли под ДН с ССЗ (с АГ — 92,21%; $n = 142$, с ИБС — 7,79%; $n = 12$). Средний уровень систолического АД (САД) на начало ДН у пациентов с АГ по когорте составил $146,32 \pm 8,75$ мм рт.ст., а диастолического АД (ДАД) — $89,20 \pm 7,87$ мм рт.ст. Согласно данным повторной диспансеризации 2018 г., на фоне ДН средний уровень АД у этих пациентов статистически значимо снизился: САД на 8,64% до $133,68 \pm 11,95$ мм рт.ст. ($t = 10,59$; $p = 0,0001$) и ДАД на 6,41% до $83,48 \pm 8,12$ мм рт.ст. ($t = 6,26$; $p = 0,0001$). За период ДН в 2015 – 2018 гг. 92 пациента (59,74% от лиц с зарегистрированным на приеме повышенным АД) достигли целевого САД ($126,52 \pm 5,45$ мм рт.ст.; $t = 19,55$; $p = 0,000002$) и 102 (66,23% от лиц с зарегистриро-

ванным на приеме повышенным АД) достигли целевого уровня ДАД ($78,6 \pm 4,37$ мм рт.ст.; $t = 12,37$; $p < 0,0001$). Следует отметить, что у лиц, не достигших целевого АД под ДН за период 2015 – 2018 гг., отмечается тенденция к снижению САД на 0,77% — до $145,2 \pm 8,59$ мм рт.ст. ($t = 0,85$; $p = 0,897$) и к повышению ДАД на 9,23% — до $93,06 \pm 4,33$ мм рт.ст. ($t = -3,38$; $p = 0,000004$).

Из сформированной в 2015 г. когорты ГХС зарегистрирована у 382 пациентов, средний уровень общего холестерина (ОХС) у находящихся под ДН с ССЗ составил $5,21 \pm 1,09$ ммоль/л и у лиц с ГХС под ДН — $5,95 \pm 0,77$ ммоль/л.

Под ДН с ССЗ состояли 210 (54,98%) пациентов с ГХС, средний уровень ОХС у них составил $6,01 \pm 0,79$ ммоль/л. При повторной диспансеризации в 2018 г. у состоящих под ДН с ССЗ отмечено снижение среднего уровня ОХС на 0,77% до $5,17 \pm 1,13$ ммоль/л ($t = 0,45$; $p = 0,65$), а у лиц с ГХС, зарегистрированной в 2015 г., состоящих под ДН с ССЗ, средний уровень ОХС уменьшился на 9,65% — до $5,43 \pm 1,2$ ммоль/л ($t = 5,87$; $p < 0,0001$).

По данным за 2018 г., из пациентов с ГХС, состоящих под ДН с ССЗ, 43,81% (92 человека) достигли целевого уровня ОХС $4,46 \pm 0,42$ ммоль/л ($t = 17,78$; $p < 0,0001$).

В 2015 г. среди лиц, не состоящих под ДН, зарегистрировано 68,6% (118 пациентов) с ГХС (средний уровень ОХС $5,81 \pm 0,65$ ммоль/л), в 2018 г., по данным повторного прохождения диспансеризации, средний уровень ОХС среди них снизился на 16,35% — до $4,86 \pm 1,02$ ммоль/л ($t = 8,58$; $p = 0,000002$).

Обсуждение

По данным проводимых эпидемиологических исследований (ЭССЕ-РФ), за 2012-2013 гг. зарегистрировано НП: избыточное потребление соли в 49,9% случаев, недостаточное потребление свежих овощей и фруктов в 41,9% случаев

[10]. В нашем исследовании доля лиц с зарегистрированным НП за 2015 – 2018 гг. снизилась с 76,8 до 53,3%, при этом частота НП стала сопоставимой с данными исследования ЭССЕ РФ.

В исследовании ЭССЕ-РФ за 2012 – 2013 гг. НФА зарегистрирована в РФ в 38,8% случаев [12, 13]. При анализе результатов нашего исследования отмечено, что доля лиц в когорте, указавших на НФА, снизилась с 57,3 до 36,5%, при этом частота НФА стала сопоставимой с данными исследования ЭССЕ РФ. Обращает на себя внимание то, что частота НФА у пациентов, находящихся под ДН, выше, чем у лиц, не находящихся под ДН, что можно объяснить их исходно большей соматической отягощенностью, при этом у лиц, состоящих под ДН с ССЗ, зарегистрировано статистически значимое снижение частоты НП с 80,2% до 57,7%.

Выявленное снижение частоты регистрации НП и НФА у пациентов когорты является потенциально благоприятным признаком эффективности проводимых профилактических мероприятий, в частности консультирования в процессе диспансеризации и ДН, так как данные ФР способствуют развитию вторичных ФР ССЗ (ИзМТ и ожирения, ГХС, повышенного уровня АД), распространённость которых в нашей стране остается на высоком уровне [14].

Эпидемия ИзМТ и ожирения, которая регистрируется во всём мире на протяжении последних 10 лет, находит свое отражение и в эпидемиологических исследованиях РФ (ЭССЕ-РФ), в которых регистрируется высокая частота ожирения 29,7%, по результатам 2012 – 2013 гг. [12, 13]. По результатам нашего исследования, в 2015 г. ИзМТ и ожирение выявлены у 49,6% от данной когорты, с увеличением до 52,6% в 2018 г. Прирост частоты ИзМТ и ожирения зарегистрирован в группе пациентов, которые не состояли под ДН. Вместе с тем у пациентов, получающих регулярные консультации и находящихся под ДН (в том числе, с ССЗ) статистически значимых изменений в динамике данного ФР не зарегистрировано. Выявленный рост частоты ИзМТ и ожирения как во всем мире, так и в нашем исследовании отражает изменение образа жизни населения, при этом утяжеляет прогноз по развитию ССЗ и их ФР [15, 16, 17].

По данным проводимых в нашей стране эпидемиологических исследований (ЭССЕ-РФ), в 2013 г. зарегистрирована распространённость

повышенного уровня АД (33,8%) [12, 13], при этом в 2017 г. в рамках ЭССЕ-РФ (2) зарегистрированы более высокие значения (44, 2%) [18], что коррелирует с полученными в нашем исследовании данными — 35,81% в 2015 г. и 37,86% в 2018 г. Вместе с тем у пациентов, не состоящих под ДН, зарегистрировано достоверное увеличение данного фактора риска на 48,33%, а у пациентов, наблюдающихся у врачей поликлиники с ССЗ, — достоверное снижение на 24%, что подчёркивает значимость профилактического воздействия при коррекции данного ФР.

Заключение

Несмотря на исходно большую соматическую отягощенность пациентов, находящихся на ДН в 2015 – 2018 гг., выявлена тенденция к снижению частоты ФР ССЗ. У пациентов, состоящих под ДН с ССЗ, отмечена благоприятная динамика в отношении достижения целевых значений уровня АД и ОХС. У пациентов, не состоящих под ДН, выявлен статистически значимый рост частоты ИзМТ и ожирения, ИМТ ≥ 30 кг/м² и повышенного уровня АД.

У лиц, состоящих под ДН по основной нозологии АГ, в динамике за 2015 – 2018 гг. зарегистрировано статистически значимое снижение НП на 27,92% ($p=0,001$), НФА — на 21,34% ($p = 0,001$). У лиц, состоящих под ДН по основной нозологии ИБС, в динамике за 2015 – 2018 гг. наблюдалось статистически значимое снижение НП на 31,82% ($p = 0,006$), НФА — на 28,57% ($p = 0,023$).

Положительные тенденции по снижению частоты ФР ССЗ у пациентов, находящихся под ДН, можно рассматривать как один из критериев полноты и качества ДН и многофакторного профилактического консультирования, проводимого в рамках ДН.

Выявленная на протяжении 2015 – 2018 гг. тенденция к снижению кратности посещений по причине БСК у пациентов «состоящих под ДН» на 32,2%, в том числе «состоящих под ДН с ССЗ» (на 33,8%), свидетельствует об эффективности мероприятий, проводимых в рамках ДН, вне зависимости от нозологической группы пациентов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алесян Б.Г., и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4-10. DOI: 10.17116/profmed20182114-10.
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандар-

- тизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006—2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4-12. DOI: 10.17116/profmed20182144.
3. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4-10. DOI: 10.17116/terarkh20168814-10.
4. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):32-38. DOI: 10.17116/profmed201821132-38.
5. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Антонов К.А., Бетяева О.В., Соколов Г.Е. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):69-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76.
6. Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:11-18. eLIBRARY ID: 24891607.
7. Кушунина Д.В., Гомова Т.А., Соин И.А., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. Профилактическая деятельность участкового врача-терапевта по диспансерному наблюдению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: региональный опыт. *Профилактическая медицина*. 2016;19(2-3):46-47. eLIBRARY ID: 28758540
8. Калинина А.М., Гомова Т.А., Кушунина Д.В., Соин И.А., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А. Профилактическая активность врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинических учреждений как важный фактор эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения (региональный опыт). *Профилактическая медицина*. 2016;19(4):15-22. DOI: 10.17116/profmed201619415-22.
9. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):22-27. DOI: 10.17116/profmed20182105122
10. Калинина А.М., Антонов К.А., Горный Б.Э., Дубовой И.И., Драпкина О.М. К вопросу о качестве диспансеризации: диагностическая значимость опросного метода выявления вероятности кардио-церебральных симптомов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):424-431. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-09.
11. Калинина А. М., Горный Б. Э., Кушунина Д. В., Драпкина О.М. Интегральная оценка потенциала медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации и ее прогностическая значимость. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2547. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2547.
12. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
13. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52. eLIBRARY ID: 23331629
14. Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Кушунина Д.В. Сравнительный анализ частоты алиментарнозависимых факторов риска неинфекционных заболеваний, выявленных при диспансеризации определенных групп взрослого населения России в 2013 и 2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):38-43. DOI: 10.17116/profmed201821438.
15. *Chronic Disease — prevention and control. 2. Chronic Disease — epidemiology. 3. Chronic Disease — mortality. 4. Cost of Illness. 5. Delivery of Health Care. I. World Health Organization.* 2014. ISBN: 978 92 4 156485.
16. *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.* WHO (Geneva). 2016. ISBN: 978 92 4 156526.
17. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Ожирение в практике врача-кардиолога. *Врач*. 2005;1:45-47. eLIBRARY ID: 15121518
18. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;14(5):450-66. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., проф., профессор кафедры терапии №1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-6257-354X. E-mail: bolotowa_e@mail.ru.

Ковригина Ирина Валерьевна, к.м.н., Заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом семейной медицины (ОВП), ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-9966-8905. E-mail: kovriginairina2010@mail.ru.

Information about the authors

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-6257-354X. E-mail: bolotowa_e@mail.ru.

Irina V. Kovrigina, head of the polyclinic «Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1»; Assistant of the Department of Polyclinic Therapy with a course of family Medicine (ORP), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-9966-8905. E-mail: kovriginairina2010@mail.ru.

Получено / Received: 20.05.2021

Принято к печати / Accepted: 26.05.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В.А. Невзорова¹, Н.В. Захарчук¹, Е.Ю. Шапкина², Е.А. Кондрашова¹, Д.В. Кондрашов¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

²ФГАУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

Цель: выявление особенностей мозгового кровотока и поиск ранних признаков ремоделирования миокарда у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) с различной степенью ограничения воздушного потока. **Материалы и методы:** в исследование вошло 105 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) от 1 до 4 степени тяжести в зависимости от степени ограничения объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения, иных системных и онкологических заболеваний. Средний возраст — $57,12 \pm 0,68$ лет, мужчины — 45%. Выделены пять групп: ХОБЛ 1 степени тяжести ($n = 24$), ХОБЛ 2 степени ($n = 39$), ХОБЛ 3 степени ($n = 30$), ХОБЛ 4 степени ($n = 12$), контрольная группа ($n = 37$) без анамнеза курения и ССЗ. Всем измерено артериальное давление (АД), выполнена ультразвуковая транскраниальная доплерография. В группах ХОБЛ 1 и 2 степени выполнена трансторакальная эхокардиография с оценкой глобальной и локальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) методом strain, определением диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). Оценены параметры средних значений деформации в базальных, медиальных и апикальных сегментах. Результаты обрабатывались с помощью Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США). **Результаты:** при ХОБЛ со снижением ОФВ1 до 2 степени у 56,4% пациентов выявлена артериальная гипертензия, при 3 степени — у 56,7% и 4 степени — у 100% пациентов. Изменений показателей кровотока в средней мозговой артерии (СМА) при ХОБЛ 1 – 3 степени не обнаружено. При ХОБЛ 4 степени выявлено достоверное повышение линейной скорости кровотока средних мозговых артерий и индекса периферического сосудистого сопротивления относительно контроля и пациентов с ХОБЛ 1 – 3 степени ($p < 0,05$). Частота выявления диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ 1) типа при ХОБЛ 1 – 2 степени составила 27,7% и оказалась достоверно выше у лиц с ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) — 62,5% ($\chi^2 = 11,5$, $p = 0,009$). У пациентов с ХОБЛ выявлены патологические паттерны на уровне базальных и медиальных отделов левого желудочка.

Заключение: у пациентов с ХОБЛ без ССЗ выявлены доклинические признаки поражения органов-мишеней. Изменения мозгового кровотока в виде повышения линейной скорости кровотока и индекса периферического сосудистого сопротивления установлены при ХОБЛ 4 степени. При ХОБЛ 1 и 2 степени определены признаки поражения миокарда левого желудочка (в виде наличия ДДЛЖ I типа, частота встречаемости которой выше при сочетании ХОБЛ с артериальной гипертензией (АГ), а также патологические паттерны на уровне базальных и медиальных отделов левого желудочка. Изменения органов-мишеней свидетельствуют о необходимости их углубленного поиска с целью реклассификации сердечно-сосудистого риска и определения индивидуального плана профилактики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ограничение воздушного потока, мозговой кровоток, стрейн-эхокардиография, транскраниальная доплерография, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Шапкина Е.Ю., Кондрашова Е.А., Кондрашов Д.В. ХОБЛ и доклинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):70-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79

Контактное лицо: Елена Юрьевна Шапкина, Lav2008elena@yandex.ru

COPD AND PRECLINICAL CARDIOVASCULAR DISEASE

V.A. Nevzorova¹, N.V. Zakharchuk¹, E.U. Shapkina², E.A. Kondrashova¹, D.V. Kondrashov¹

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Objective: to assess cerebral blood flow and reveal early myocardial remodeling in COPD patients with varying degrees of airflow restriction. **Materials and methods:** the research included 105 patients with COPD from 1 to 4 degrees of severity,

depending on the degree of restriction of FEV1 without CVD, diabetes mellitus, chronic kidney disease, obesity, other systemic and oncological diseases. Average age was 57.12 ± 0.68 years, men 45%. 5 groups were identified: mild severity of COPD (GOLD1, $n = 24$), moderate (GOLD2, $n = 39$), severe (GOLD3, $n = 30$), very severe (GOLD4, $n = 12$). Control group ($n = 37$) was tobacco free and CVD. Blood pressure and ultrasound trancranial dopplerography were performed in all groups. Transthoracic echocardiography with assessment of global and local LV longitudinal deformation by the strain method and determination of left ventricular diastolic dysfunction (DDLV) was performed in GOLD1 and GOLD2 groups. Parameters of average values of deformation in basal, medial and apical segments are evaluated. Results were processed with Microsoft Excel 2016 and STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., USA). **Results:** arterial hypertension (AH) was detected in 56.4% of patients in the GOLD2 group; 56.7% of patients in the GOLD3 group and 100% of patients in the GOLD4. Changes in cerebral blood flow were not found in the GOLD1-3 groups. Significant increase of linear blood flow rate of middle cerebral arteries and index of peripheral vascular resistance were detected in group GOLD4 relative to control and GOLD1-3 groups ($p < 0.05$). DDLV of 1 type was revealed in 27.7% of patients of COPD and was higher at patients with COPD and AH - 62.5% ($\chi^2 = 11.5$, $p = 0.009$). Pathological patterns were identified at the level of the basal and medial parts of the left ventricle in patients with COPD. **Conclusion:** preclinical signs of target organ involvement identified in COPD patients without cardiovascular disease. Changes in cerebral blood flow in the form of an increase in linear blood flow rate and peripheral vascular resistance index were detected in the GOLD4 group. DDLV of 1 type was detected in the GOLD1-2 groups and was found more frequently in the combination of COPD with AH. Pathological patterns were identified at the basal and medial left ventricular levels in a combination of COPD and AH. Changes in target organs indicate the need for an in-depth search to reclassify cardiovascular risk and identify an individual prevention plan.

Keywords: COPD, airflow limitation, cerebral blood flow, strain echocardiography, transcranial dopplerography, DDLV

For citation: Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Shapkina E.U., Kondrashova E.A., Kondrashov D.V. COPD and preclinical cardiovascular disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):70-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79

Corresponding author: Elena U. Shapkina, Lav2008elena@yandex.ru

Введение

Общие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, стойко удерживающих лидирующие позиции среди причин смертности взрослого населения, в частности курение, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела и ожирение, изменение спектра и увеличения объёма воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды позволили сформировать новую парадигму взаимоотношений между заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обозначенную как кардиопульмональный континуум [1]. Объединяющим патогенетическим механизмом большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) является вялотекущее системное воспаление, инициирующее развитие сосудистой эндотелиальной дисфункции с последующими изменениями в органах мишенях. В ряде многоцентровых исследований доказана связь между наличием ХОБЛ и риском развития сердечно-сосудистых событий [2, 3, 4], в том числе мозговых катастроф [5], даже при отсутствии курения [6]. В программном документе GOLD от 2020 г. наличие умеренного когнитивного дефицита признаётся одним из системных проявлений ХОБЛ, механизмы развития которого не могут быть в полной мере объяснены ускоренным развитием атеросклероза мозговых сосудов и/или поражением белого вещества головного мозга, но имеющих тесную связь с ограничением воздушного потока [7]. Существу-

ет зависимость между падением лёгочной функции у пациентов ХОБЛ и риском возникновения сердечной недостаточности [8]. ХОБЛ как фактор риска возникновения ХСН, по данным исследований, регистрируется от 11 до 30% случаев [9]. В российской популяции, согласно исследованию RUSHFR, среди пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса частота ХОБЛ составляет от 11,5 до 26,6% [10]. Однако данные большинства регистров доказывают вклад ХОБЛ в развитие ХСН с сохранной фракцией выброса, диагностика которой у коморбидных пациентов вызывает значительные трудности [11]. В настоящее время особое значение в выявлении поражения миокарда при сохранении его сократительной функции придаётся изучению показателей глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) с помощью спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ), основанной на отслеживании спекл-фрагментов серо-шкального изображения и оценке степени укорочения миокардиальных волокон в трех плоскостях [12].

Исходя из концепции ранней диагностики этапов кардиопульмонального континуума, направленной на оптимизацию возможных терапевтических мер воздействия, наибольший практический интерес представляет выявление доклинических признаков поражения органов-мишеней сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования — выявление особенностей мозгового кровотока и поиск ранних признаков ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ с различной степенью ограничения воздушного потока.

Материал и методы

В группу исследования было включено 105 пациентов с ХОБЛ от 1 до 4 степени тяжести ограничения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) без документированных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения, иных системных и онкологических заболеваний. Средний возраст пациентов $57,12 \pm 0,68$ лет, мужчины составили 45%. Среди пациентов, включённых в исследование, исходя из степени ограничения ОФВ1 были выделены следующие группы: группа ХОБЛ 1 степени ($n = 24$), ХОБЛ 2 степени ($n = 39$), пациенты с ХОБЛ 3 степени ($n = 30$), ХОБЛ 4 степени ($n = 12$). Диагноз ХОБЛ и степень ограничения ОФВ1 подтверждены результатами спирометрии на аппарате Spirolab III до и после пробы с бронхолитиками (400 мкг сальбутамола) (ОФВ1 / ФЖЕЛ $0 < 70\%$ и прирост ОФВ1 $< 12\%$ от исходных значений). Контрольная группа пациентов ($n = 37$) была отобрана среди сопоставимых по полу и возрасту лиц без длительного анамнеза табакокурения и документированных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Всем обследованным было измерено артериальное давление (АД) согласно ГОСТ 52623.1–2008 Федерального агентства РФ по техническому регулированию и метрологии «Технология выполнения простой медицинской услуги. Измерение артериального давления на периферических артериях А 02.12.002». С помощью прибора «Nicolet Companion Biomedikal» (США) и датчика с частотой 2 МГц методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии изучали показатели кровотоков в левой и правой средней мозговой артерии (СМА), так как это наиболее крупные ветви внутренних сонных артерий, кровоснабжающие соответствующие полушария головного мозга. Оценивались параметры линейной скорости кровотока (ЛСК) и индексы периферического сосудистого сопротивления: $V_{\text{сист.}}$ (систолическая скорость кровотока), $V_{\text{диаст.}}$ (диастолическая скорость кровотока), $V_{\text{сред.}}$ (средняя скорость кровотока), PI (пульсационный индекс), IR (индекс резистентности). Для выявления признаков раннего ремоделирования миокарда у больных ХОБЛ с лёгкой и умеренной степенью ограничения ОФВ1 была выполнена трансторакальная эхокардиография на приборе «Vivid E9» GE (США) линейным датчиком с частотой 9 мГц, секторным датчиком M5S с частотой 1,5 – 4,6 мГц с оценкой глобальной и локальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) с 17 сегментарным делением методом strain. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ ЛЖ) 1 типа определялась при оценке

трансмитрального потока и экскурсии межжелудочковой перегородки (МЖП) ($E/a < 0,8$, $E/e' > 15$). С целью установления региональных паттернов деформации миокарда ЛЖ проводилась оценка параметров средних значений деформации в базальных (СБ), медиальных (средних) (СМ) и апикальных сегментах (СА). Для уточнения полученных данных в сравнительном аспекте использовали методику Phelan D. и соавт. [13] для расчёта относительной деформации в базальных (БОД), средних (СОД) и апикальных сегментах (АОД) и рассчитывали показатель относительной региональной деформации (ОРД) в соответствии с методикой Senapati A. и соавт. [14]. Дополнительно оценивали простые соотношения средних значений деформации базальных к средним сегментам (базально-медиальный паттерн (БМП), базальных к апикальным (базально-апикальный паттерн (БАП), средних к апикальным (медиально-апикальный паттерн (МАП)).

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Получено информированное добровольное согласие всех пациентов на участие в исследовании.

Результаты обрабатывались при помощи пакета программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) в операционной среде Windows 7. Качественные критерии представлены в виде абсолютных и относительных величин, выраженных в процентах. Количественные признаки оценивались, исходя из типа распределения в выборке. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \delta$), при ненормальном — в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Нкв, Вкв)). Последующий анализ при нормальном распределении проводился методами параметрической статистики с использованием критерия Стьюдента, при ненормальном применялись непараметрические методы с критерием Манна–Уитни. Статистически значимыми признавались различия величин при уровне $p < 0,013$ при сравнении четырёх групп, $p < 0,017$ — при сравнении трёх групп. Значимость расхождения признаков при непараметрическом распределении оценивалась с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты

У лиц с ХОБЛ, включённых в исследование, более чем в половине случаев выявлена артериальная гипертензия (АГ), частота встречаемости которой зависела от спирометрической тяжести ХОБЛ. Так, в группе ХОБЛ 1 ст. с ОФВ1 $> 80\%$ пациентов с АГ не выявлено. При умеренной степе-

Таблица 1

Показатели доплерографии в средней мозговой артерии при ХОБЛ (данные представлены в виде Med (Нкв, Вкв))

Показатель	Группы	Контроль	ХОБЛ 1 степень	ХОБЛ 2 степень	ХОБЛ 3 степень	ХОБЛ 4 степень
V сист. в правой СМА, см/с		95,2 (93,8; 100)	89,5 (81,3; 97,6)##	90,5 (82,4; 98,5)##	92,8 (80,1; 99,5)##	120,2 (101,7; 132,6)**
V сист. в левой СМА, см/с		95,1 (90,1; 99,7)	90,0 (85,0; 96,5)	90,0 (80,3; 100,9)	99,8 (90,6; 105,8)	115,5 (103,8; 130,9)**
V сред. в правой СМА, см/с		55,5 (52; 59,3)	56,5 (51,5; 63,7)	52,9 (47,5; 59,4)##	58,4 (50,9; 66,7)	67,1 (59,8; 74,2)**
V сред. в левой СМА, см/с		55,2 (52,5; 59)	57,5 (52,4; 63,1)##	52,0 (48,5; 58,0)##	55,0 (50,5; 62,9)##	63,4 (57,5; 70,0)**
V диаст. в правой СМА, см/с		36,0 (28,5; 43,3)	40,1 (32,8; 50,5)	37,3 (29,8; 43,3)	40,0 (37,5; 45,0)	40,5 (35,0; 46,5)
V диаст. в левой СМА, см/с		36,7 (31,8; 42,3)	39,5 (35,5; 45,0)	36,5 (31,7; 40,2)	35,5 (30,9; 42,5)	37,1 (30,0; 44,5)
КА СМА, %		3,3 (1,7; 5,4)	1,7 (0,5; 3,4)	1,7 (0,5; 3,5)	5,4 (2,5; 7,8)	6,3 (4,3; 8,8)
PI в правой СМА, усл.ед.		1,07 (0,88; 1,23)	0,92 (0,82; 1,04)	0,97 (0,92; 1,06)	0,91 (0,80; 1,05)	1,23 (1,11; 1,35)*
PI в левой СМА, усл.ед.		1,05 (0,89; 1,20)	0,91 (0,82; 1,03)	0,98 (0,90; 1,10)	1,0 (0,90; 1,18)	1,24 (1,10; 1,38)*
IR в правой СМА, усл.ед.		0,62 (0,57; 0,66)	0,56 (0,50; 0,60)	0,57 (0,52; 0,61)	0,56 (0,51; 0,60)	0,66 (0,61; 0,72)*
IR в левой СМА, усл.ед.		0,61 (0,57; 0,65)	0,56 (0,51; 0,59)	0,58 (0,51; 0,62)	0,60 (0,55; 0,65)	0,68 (0,62; 0,73)*
КА PI, %		1,9 (0,5; 3,3)	1,0 (0; 3,0)	1,0 (0; 2,5)	10,1 (7,8; 14,7)	1,0 (0; 3)

Примечание: V_{сист.} — систолическая скорость кровотока, V_{диаст.} — диастолическая скорость кровотока, V_{сред.} — средняя скорость кровотока, IR — индекс резистентности, PI — пульсационный индекс, КА — коэффициента симметрии, * — различия статистически значимы между группой контроля и ХОБЛ при p < 0,05, ** — различия статистически значимы между группой контроля и ХОБЛ при p < 0,01; ## — различия статистически значимы между 1, 2, 3 степенью ХОБЛ и 4 степенью ХОБЛ при p < 0,013.

ни ограничения ОФВ1 от 50 до 80 % от должных величин АГ установлена у 56,4% пациентов со средними значениями АД 153,7 (148,0; 158,4) / 85,9(78,9; 92,8) мм рт.ст. В группе ХОБЛ 3 ст., где ограничение ОФВ1 составило 30 – 49% от должного, АГ была обнаружена у 56,7% пациентов со средним АД 150,3 (146,8; 153,9) / 88,8(84,6; 92,2) мм рт.ст. По мере прогрессирования снижения ОФВ1 < 30% от должного в группе ХОБЛ 4 ст. у 100% пациентов выявлена АГ, средние значения АД составили 152,9 (144,6; 159,1) / 92,9 (85,2; 98,2) мм рт.ст.

Учитывая вариабельность количественных показателей мозгового кровотока и их зависимость от уровня АД, для оценки мозгового кровотока были отобраны пациенты с 1-й степенью АГ, которые достигли целевых значений на фоне антигипертензивной терапии. Согласно данным литературы, для таких пациентов не характерны явления артериолосклероза, а фоновые показатели кровотока в интракраниальных артериях соответствуют нормативным возрастным значениям [15, 16, 17]. В связи с этим ожидае-

мые нами результаты исследования показателей мозгового кровотока в большей степени зависели от наличия ХОБЛ, а не от присутствия АГ.

Результаты проведения доплерографии в средней мозговой артерии у пациентов с ХОБЛ представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, у пациентов с ограничением ОФВ1 от 1 до 3 степени отсутствовали достоверные изменения скорости кровотока в СМА. У пациентов с 1, 2 и 3 спирометрической степенью ХОБЛ показатели систолической скорости кровотока в правой СМА составили соответственно 89,5 (81,3; 97,6), 90,5 (82,4; 98,5) и 92,8 (80,1; 99,5) см/с, не отличаясь от группы контроля (p > 0,05). При исследовании левой СМА показатели систолической скорости кровотока также находились в пределах допустимого диапазона значений, без достоверности различий с группой контроля (p > 0,05). Важно подчеркнуть, что анализ значений систолической, средней и диастолической скоростей кровотока в группах ХОБЛ 1, 2, 3 степени тяжести в зависимости от показателей ОФВ1

не подтвердил статистически значимой разницы между группами. При 4 степени снижения ОФВ1 установлено повышение ЛСК правой и левой СМА в диапазоне значений 120,2 (101,7; 132,6) см/с и 115,5 (103,8; 130,9) см/с соответственно, при сравнении как с группой контроля ($p < 0,05$), так и группами ХОБЛ 1 – 3 ст. Кроме того в группе ХОБЛ 4 ст. обнаружено повышение средней скорости кровотока в правой СМА до 67,1 (59,8; 74,2) см/с, в левой СМА — до 63,4 (57,5; 70,0) см/с, статистически значимо отличающаяся от группы контроля (55,5 (52; 59,3) и 55,2 (52,5; 59) см/с ($p < 0,05$)).

При 1, 2 и 3 степени ХОБЛ также не обнаружено достоверного повышения индексов периферического сосудистого сопротивления по сравнению с группой контроля (табл. 1), что в сочетании с неизменными показателями ЛСК в данных группах отражает высокие уровни автономности и компенсации мозгового кровотока при лёгком, умеренном и средне-тяжелом ограничении ОФВ1.

При 4 степени ХОБЛ или выраженном ограничении показателей воздушного потока отмечалось статистически значимое повышение не только скоростных показателей кровотока, но и индексов периферического сосудистого сопротивления. Пульсационный индекс в правой СМА составил 1,23 (1,11; 1,35) усл. ед., в левой СМА — 1,24 (1,10; 1,38) усл. ед., что значимо отличается от группы контроля ($p < 0,05$). Индекс резистентности в правой и левой СМА составил 0,66 (0,61; 0,72) и 0,68 (0,62; 0,73) усл. ед. соответственно, при сравнении с контрольной группой $p < 0,05$ (табл. 1). При оценке уровня асимметрии в показателях кровотока в СМА при ХОБЛ во всех группах превышения допустимых значений обнаружено не было.

Таким образом, изучение показателей мозгового кровотока при проведении доплерографии СМА у пациентов с ХОБЛ продемонстрировало сохранение механизмов его саморегуляции при снижении ОФВ1 от 1 до 3 степени. При этом значительное падение показателей ОФВ1 $\leq 30\%$ сопровождалось статистически значимым увеличением скоростных показателей мозгового кровотока и индексов сосудистого сопротивления, что может иметь значение для риска развития сосудистых катастроф и когнитивных нарушений у пациентов с ХОБЛ.

Результаты ряда исследований доказывают, что доклинические признаки поражения миокарда, а именно гипертрофия миокарда ЛЖ, изменение спектра трансмитрального и транс-трикуспидального потоков выявляются не на ранних стадиях ХНИЗ [18]. Для того, чтобы установить и оценить характер доклинического поражения миокарда при ХОБЛ и провести сравнительный анализ особенностей ремоделирования миокарда при сочетании ХОБЛ и АГ, дополнительно были выделены две группы. В первую группу включили пациентов с ХОБЛ 1 и 2 степени, во вторую — с ХОБЛ 2 степени и АГ. Выбор групп обусловлен возможным вкладом поражения миокарда правого желудочка в развитие доклинических признаков изменения миокарда левого желудочка при более значимых изменениях ОФВ1 [19]. Согласно данным эхокардиографии, ни у одного из пациентов в данных группах не установлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), увеличения размеров камер сердца, либо снижения фракции выброса. Тем не менее, во всех группах обследованных выявлены признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) I типа, которую определяли согласно оценке трансмитрального потока и экскурсии МЖП ($E/a < 0,8$, $E/e' > 15$). Частота встречаемости ДДЛЖ I типа разнится в выделенных группах обследованных (табл. 2) согласно Н- критерию Kruskal-Wallis. Так, в первой группе она установлена в 27,7% случаев и во второй — в 62,5%. При сочетании ХОБЛ и АГ частота встречаемости ДДЛЖ I типа статистически значимо выше ($\chi^2 = 11,5$, $p = 0,009$ без указания в таблице) относительно всех прочих групп.

Согласно данным ЭХОКГ, выполненной методом strain, показатели глобальной продольной деформации ЛЖ соответствуют нормативным значениям во всех группах (более 19%), статистически значимые различия в зависимости от наличия АГ и ХОБЛ по сравнению с группой контроля отсутствуют (табл. 3). Также не выявлены изменения в показателях локальной продольной деформации ЛЖ. В связи с этим нам представилось интересным оценить средние показатели локальной продольной деформации на различных уровнях левого желудочка (базальном, медиальном и апикальном). В результате

Таблица 2

Частота встречаемости ДДЛЖ I типа у пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группы			Среднее значение по группе
	Контроль (n=37)	1 группа (n=18)	2 группа (n=17)	
ДДЛЖ I типа, абс. (%)	6 (16)	5 (27,7)	10 (62,5)	31 (31,3)"

Примечание: " — различия статистически значимы при сравнении всех групп пациентов по Н-критерию Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Таблица 3

Среднее значение продольной деформации по уровням ЛЖ

Параметры	Группы			Н- критерий K-W, p
	Контроль (n=37)	1 группа (n=18)	2 группа (n=17)	
СБ	-18,0 [-19,8; -16,8]	-17,6 [-19,8; -14,7]	-14,7 [-17,9; -12,2]	H=7,9, p=0,04
СМ	-20,7 [-23,0; -19,3]	-19,5 [-22,5; -19,0]	-19,3 [-21,0; -16,7]	H=5,4, p=0,1
СА	-24,2 [-26,4; -21,0]	-23,9 [-25,8; -22,8]	-24,1 [-26,4; -24,1]	H=1,1, p=0,8

Примечание: СБ — среднее значение показателей локальной продольной деформации ЛЖ в базальных сегментах; СМ — среднее значение показателей локальной продольной деформации ЛЖ в медиальных сегментах; СА — среднее значение показателей локальной продольной деформации ЛЖ в апикальных сегментах.

установлено, что средние значения деформации ЛЖ в апикальных сегментах (СА) не имеют статистически значимых различий во всех обследованных группах. В медиальных (СМ) и базальных сегментах (СБ) средние значения деформации ЛЖ ниже в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ по сравнению с группой контроля ($z = 2,0$, $p = 0,04$; $z = 2,0$, $p = 0,04$).

Принимая во внимание отсутствие четких нормативных значений для показателей локальной продольной деформации ЛЖ, связанных с особенностями его кинетики, мы сочли необходимым сравнить примененные в исследовании расчеты с методиками иных авторов, в частности, с оценкой относительных показателей локальной продольной деформации ЛЖ в базальных, медиальных, апикальных сегментах, описанной Phelan D. и соавт. в 2012 г. [14] и Senapati A. и соавт. в 2016 г. [15]. Результаты представлены в табл. 4. Как следует из представленных данных, показатели относительной деформации миокарда в базальных сегментах (БОД) ниже по сравнению с группой контроля у пациентов с ХОБЛ и у пациентов с сочетанием

ХОБЛ и АГ ($z = -2,0$, $p = 0,04$; $z = -2,5$, $p = 0,01$). Показатели относительной деформации миокарда в средних сегментах (СОД) и в апикальных сегментах (АОД) значимо ниже по сравнению с интактной группой только в группе ХОБЛ и АГ ($z = -2,3$, $p = 0,02$). Результаты исследования, рассчитанные согласно методике Senapati A. и соавт., в частности относительная региональная деформация (ОРД), в том числе отражающая поражение миокарда ЛЖ на различных уровнях, статистически значимо выше при сочетании ХОБЛ и АГ ($z = 2,6$, $p = 0,01$) (табл. 4). Таким образом, использование различных методов оценки доклинического поражения миокарда свидетельствует о наличии патологического паттерна сократительной активности кардиомиоцитов прежде всего на базальном уровне ЛЖ у пациентов с АГ и ранней степенью ограничения воздушного потока.

Для оценки соотношения показателей локальной продольной деформации ЛЖ между различными уровнями в ходе работы рассчитаны значения паттернов (базально-медиального, базально-апикального, медиально- апикально-

Таблица 4

Показатели относительной продольной деформации по уровням ЛЖ (БОД, СОД, АОД) (Phelan D. и соавт. (2012)), ОРД (Senapati A. и соавт. (2016))

Параметры	Группы			Н-критерий K-W, p
	Контроль (n=37)	1 группа (n=18)	2 группа (n=22)	
БОД	0,41 [0,36; 0,45]	0,37 [0,34; 0,42] "	0,36 [0,30; 0,41] "	H=8,0, p=0,04
СОД	0,49 [0,47; 0,51]	0,49 [0,47; 0,51]	0,47 [0,46; 0,49] "	H=5,1, p=0,1
АОД	0,62 [0,54; 0,63]	0,65 [0,61; 0,73]	0,71 [0,63; 0,81] "	H=7,9, p=0,04
ОРД	0,51 [0,45; 0,57]	0,54 [0,50; 0,60]	0,59 [0,57; 0,68] "	H=8,1, p=0,04

Примечание: " — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). БОД — относительная деформация миокарда в базальных сегментах, СОД — относительная деформация миокарда в средних сегментах, АОД — относительная деформация миокарда ЛЖ в апикальных сегментах, ОРД — относительная региональная деформация.

Таблица 5

Показатели регионарных паттернов деформации ЛЖ

Параметры	Группы			Н- критерий K-W, p
	Контроль (n=37)	1 группа (n=18)	2 группа (n=17)	
БМП	0,86 [0,81; 0,91]	0,82 [0,80; 0,89]	0,83 [0,73; 0,88]	H=3,1, p=0,4
МАП	0,86 [0,78; 0,94]	0,83 [0,76; 0,89]	0,77 [0,71; 0,80]"#	H=8,1, p=0,04
БАП	0,72 [0,65; 0,86]	0,68 [0,61; 0,78]	0,64 [0,51; 0,74]"	H=5,8, p=0,1

Примечание: " — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); # — различия статистически значимы по сравнению с первой группой ($p < 0,05$); БМП — базально-медиальный паттерн, МАП — медиально-апикальный паттерн, БАП — базально-апикальный паттерн.

го) по методу Senapati A. и соавт. [14]. Результаты представлены в табл. 5. Во всех группах обследованных отсутствуют изменения в показателях базально-медиального паттерна. Наиболее существенные различия установлены у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ: изменения показателей базально-апикального паттерна (БАП) при сравнении с данными группы контроля, а также медиально-апикального паттерна (МАП) при сравнении с группой ХОБЛ.

Таким образом, оценку показателей глобальной продольной и локальной деформации миокарда для выявления доклинического нарушения сократимости кардиомиоцитов на ранних стадиях ХОБЛ, АГ и при их сочетании следует признать недостаточной. Необходимо более детальное изучение патологических паттернов сократительной активности на различных уровнях левого желудочка и прежде всего его базального отдела.

Обсуждение

Выполненное исследование показало, что у пациентов с ХОБЛ без установленных ранее сердечно-сосудистых заболеваний почти в половине случаев регистрируется АГ, частота встречаемости которой увеличивается по мере ухудшения показателей скорости воздушного потока. Согласно литературным данным, частота встречаемости АГ при ХОБЛ колеблется в различных диапазонах и зависит от критериев включения в исследования, объема выборки, расовых особенностей и т.д., составляя в среднем 34 – 50%, по данным различных авторов [20]. Преобладание АГ в качестве ведущего фактора коморбидности

при ХОБЛ свидетельствует о значимости известных и предполагаемых патогенетических механизмов развития кардиопульмонального континуума в виде системной сосудистой эндотелиальной дисфункции, поддерживаемой неконтролируемым вялотекущим воспалением, дисбалансом оксидативных и антиоксидантных систем, потерей клеточного энергетического потенциала и др. Значимый вклад в истощение наиболее уязвимо-го вазодилаторного резерва сосудистого эндотелия вносит повреждающее действие табачного дыма как ведущего фактора ХОБЛ, прежде всего определяющего дисбаланс синтеза оксида азота (NO) и накопление молекул пероксинитрита, образующиеся за счёт реакций высокоактивных радикалов кислорода с молекулами NO. При усиленной генерации радикалов кислорода, что характерно для табакокурения, равновесие смещается от вазодилаторного эффекта NO в сторону повреждающего действия пероксинитрита, являющегося мощным вазоконстриктором [21, 22, 23]. В нарушение функции сосудистого эндотелия по мере прогрессирования ограничения воздушного потока при ХОБЛ могут вносить вклад ситуационные нарушения газообмена в виде персистирующих гипоксии и гиперкапнии, прогрессирование воспаления с развитием дисбаланса в системе матриксных протеиназ с развитием деструкции соединительнотканного сосудистого матрикса, изменения восприятия внеклеточного и внутриклеточного сигналинга и стойкое сосудистое ремоделирование [24, 25, 26]. Реализация данных механизмов имеет ряд особенностей в зависимости от локализации сосудистого

бассейна, преобладания в сосудистой стенке гладкомышечных, эластических или коллагеновых волокон [27].

В данной работе продемонстрированы особенности церебральной гемодинамики при ХОБЛ в зависимости от степени ограничения воздушного потока. Результаты транскраниальной доплерографии показали, что у больных ХОБЛ с 1, 2 и 3 степенью снижения ОФВ1 не наблюдаются изменения показателей ЛСК в системе СМА, свидетельствуя в пользу адекватного функционирования системы саморегуляции мозгового кровотока у данной категории пациентов.

Наиболее характерной реакцией СМА при регулировании церебральной гемодинамики в ответ на гетерогенные стимулы является констрикция, что выражается в виде статистически значимого повышения индексов периферического сосудистого сопротивления при 4 степени ХОБЛ. Констрикция представляет собой базовый механизм перераспределения кровотока, защищающий головной мозг от избыточного притока крови. Такие изменения сосудистого тонуса являются компенсаторными, но при этом могут значительно ограничивать адаптационные возможности артериальной системы головного мозга и способствовать развитию церебральных осложнений при ХОБЛ, а при чрезмерной констрикции — приводить к срыву механизмов компенсации и саморегуляции.

Развитие коморбидности на ранних стадиях ХОБЛ, несомненно, увеличивает индивидуальный сердечно-сосудистый риск у пациента. Установленный рост частоты выявления ДДЛЖ у пациентов с ХОБЛ 1 – 2 степени в сочетании с АГ 1 степени может указывать на снижение эластичности миокарда, сочетаемой с избыточным фиброобразованием на фоне роста давления наполнения в полости левого желудочка [28]. Установлено, что показатели деформации в медиальных и базальных сегментах миокарда значимо ниже в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ по сравнению с группой контроля, что, очевидно, отражает уязвимость контрактильной способности кардиомиоцитов у пациентов с ХОБЛ 1-2 степени и наличием АГ, которая проявляется прежде всего в базальных и медиальных отделах левого желудочка.

Указанные изменения не отражаются на показателях как глобальной, так и локальной сократимости левого желудочка и требуют детализации оценки в различных отделах с акцентом на базальные отделы. Иными словами, использование различных методов

оценки доклинического поражения миокарда свидетельствует о наличии патологического паттерна сократительной активности кардиомиоцитов, прежде всего, на базальном уровне ЛЖ у пациентов с АГ и ранней степенью ограничения воздушного потока. Изменение тканевой архитектуры миокарда на ранних доклинических уровнях в виде изменения контрактильной активности волокон затрагивает в первую очередь базальный отдел с переходом в медиальный, от места наибольшей представленности фиброза к наибольшей выраженности мышечной массы миокарда левого желудочка (область верхушки). Таким образом, у пациентов с ХОБЛ без обозначенных сердечно-сосудистых заболеваний наблюдаются доклинические признаки поражения органов сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Установленные изменения показателей мозгового кровотока на интракраниальном уровне в виде повышения всех скоростных значений, связаны с прогрессирующим снижением ОФВ1. Значимое повышение систолической скорости кровотока СМА определено при 4 степени ограничения ОФВ1 по сравнению с 1 – 3 степенью ХОБЛ и с группой контроля. У пациентов с ХОБЛ 4 ст. происходит компенсаторное повышение индексов периферического сосудистого сопротивления, очевидно, вносящее вклад в сохранение уязвимых механизмов ауторегуляции мозгового кровотока.

У больных ХОБЛ с 1-й и 2-й спирометрической степенью снижения ОФВ1 установлены доклинические признаки поражения миокарда ЛЖ в виде наличия ДДЛЖ I типа, частота встречаемости которой достоверно возрастает при сочетании ХОБЛ с АГ 1 степени. К маркерам доклинического поражения миокарда у пациентов с ХОБЛ следует отнести наличие патологических паттернов на уровне базальных и медиальных отделов левого желудочка, выявленных с помощью Спекл-трекинг эхокардиографии с использованием расчетов оценки сократительной активности миокарда на различных уровнях.

Выявленные изменения поражения органов-мишеней сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ свидетельствуют о необходимости их углубленного поиска с целью уточнения сердечно-сосудистого риска и определения индивидуализированного плана проведения возможных корригирующих мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2795-803. DOI: 10.1093/eurheartj/eh192
2. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11(1):122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122
3. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):649-51. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.05.034
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333-9. DOI: 10.1164/rccm.2110093
5. Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):251-8. DOI: 10.1164/rccm.201505-0962OC
6. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):145-51. DOI: 10.1093/ije/30.1.145
7. Schroeder EB, Welch VL, Evans GW, Heiss G. Impaired lung function and subclinical atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):367-73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.012
8. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loefer LR, Chambless LE, et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(4):414-22. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs016
9. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-11. DOI: 10.1002/ejhf.30
10. Sitnikova MY, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, Trukshina MA, Libis RA, Kondratenko VY, et al. [Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation]. *Kardiologiya*. 2015;55(10):5-13. (In Russian). DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
11. Uijl A, Lund LH, Vaartjes I, Brugs JJ, Linssen GC, Asselbergs FW, et al. A registry-based algorithm to predict ejection fraction in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2388-2397. DOI: 10.1002/ehf2.12779
12. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задонченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):379-386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386
13. Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302353
14. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, Kusunose K, Thavandiranathan P, Jaber W, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart*. 2016;102(10):748-54. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308657
15. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. *Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии*. М.: Медицина, 1997.
16. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Церебральное кровообращение и артериальное давление*. М.: Реальное время, 2004.
17. Шулуто Б.И., Алмазов В.А. *Артериальная гипертензия 2000*. - Ренкор, 2001.
18. Чевпьянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(3):282-290. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290
19. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkienė J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16-37. DOI: 10.1002/ejhf.1029
20. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В., Нестеренко О.И., Миронова М.А. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2009;(6):62-68. eLIBRARY ID: 13039047
21. Малахов В. А., Завгородняя А. Н., Лычко В. С. и др. *Проблема оксида азота в неврологии*. Сумы : СумДПУ им. А. С. Макаренка, 2009.
22. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314-9. DOI: 10.1161/01.cir.91.5.1314
23. Somers MJ, Harrison DG. Reactive oxygen species and the control of vasomotor tone. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(1):102-8. DOI: 10.1007/s11906-999-0080-z
24. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt 19):3719-27. DOI: 10.1242/jcs.00063
25. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2009;158(3):983-94. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.025
26. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):54-60. DOI: 10.1161/01.ATV.0000100402.69997.C3
27. Пыцкий В.И. Ремоделирование органов – типовой патологический процесс. *Астма*. 2010;11(2):65-74. eLIBRARY ID: 15798303
28. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Артериальная и миокардиальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(5):642-647. eLIBRARY ID: 11911659

Информация об авторах

Вера Афанасьевна Невзорова, д.м.н., проф., директор и института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0002-0117-0349. E-mail: nevzorova@inbox.ru.

Наталья Владимировна Захарчук, д.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0002-5809-3989. E-mail: zaharchuknat@mail.ru.

Шапкина Елена Юрьевна, к.м.н., доцент школы медицины ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0001-8460-6808. E-mail: Lav2008elena@yandex.ru.

Кондрашова Елена Анатольевна, ассистент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0001-7693-7407. E-mail: eak912@list.ru.

Кондрашов Дмитрий Васильевич, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0003-0979-7733. E-mail: oduvash111@gmail.com.

Information about the authors

Vera A. Nevzorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Institute Therapy and Instrumental Diagnostic, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-0117-0349. E-mail: nevzorova@inbox.ru.

Natalya V. Zakharchuk, Dr. Sci. (Med.), associate professor of Institute Therapy and Instrumental Diagnostic, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-5809-3989. E-mail: zaharchuknat@mail.ru.

Elena U. Shapkina, Cand. Sci. (Med.), associate professor school of medicine Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8460-6808. E-mail: Lav2008elena@yandex.ru.

Elena A Kondrashova, assistant of Institute Therapy and Instrumental Diagnostic, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-7693-7407. E-mail: eak912@list.ru.

Dmitry V. Kondrashov, student of the 6th year of the Faculty of Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0003-0979-7733. E-mail: oduvash111@gmail.com.

Получено / Received: 08.05.2021

Принято к печати / Accepted: 24.05.2021

© З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-80-87

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ

З.А. Гончарова, Ю.Ю. Погребнова

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

Цель: описать клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и определить факторы, влияющие на их течение. **Материал и методы:** в исследование включено 803 пациента с идиопатическими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями, использовались анкеты пациентов и шкалы, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием точечного бисериального коэффициента и программ анализа больших массивов данных и машинного обучения. **Результаты:** проанализированы распространённость и структура идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний в анализируемой популяции, отражены сложности дифференциальной диагностики редких форм демиелинизации и необходимость создания унифицированного варианта их классификации. Показана эффективность ликворологического обследования в диагностике рассеянного склероза на ранних этапах заболевания. Установлено, что на вероятность развития высокоактивного рассеянного склероза влияют коморбидные воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, хирургические вмешательства, особенности питания, детские инфекции, беременность в анамнезе. **Выводы:** с учётом сложности дифференциальной диагностики идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и возможность назначения патогенетической терапии при ряде нозологических форм, необходимо создание их объединённой классификации и ведение общего регистра.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз.

Для цитирования: Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю. Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания: оптимизация ранней диагностики, предикторы течения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(2):80-87. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-80-87

Контактное лицо: Юлия Юрьевна Погребнова, 3ay40n0k@mail.ru

IDIOPATHIC INFLAMMATORY DEMYELINING DISEASES: OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSIS, PREDICTORS OF THE COURSE

Z.A. Goncharova, Y.Y. Pogrebnova

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

Objective: to describe the clinical and epidemiological features of idiopathic inflammatory demyelinating diseases and to determine the factors influencing their course. **Materials and methods:** the study included 803 patients with idiopathic inflammatory demyelinating diseases using patient questionnaires and scales, laboratory and instrumental research methods. Statistical processing of the results was carried out using a point biserial coefficient and programs for analyzing large data arrays and machine learning. **Results:** a dynamic increase in the prevalence of some forms of idiopathic inflammatory demyelinating diseases was revealed, the difficulties of differential diagnosis of rare forms of demyelination and the need to create a unified version of their classification are reflected. In the studied population, the effectiveness of liquorological examination in the diagnosis of multiple sclerosis in the early stages of the disease was shown. It has been shown that the likelihood of developing highly active multiple sclerosis is influenced by both a genetic factor and concomitant inflammatory, allergic and autoimmune diseases, surgical interventions, dietary habits, childhood infections, and a history of pregnancy. **Conclusions:** given the complexity of the differential diagnosis of idiopathic inflammatory demyelinating diseases and the appointment of modifying therapy in multiple sclerosis in the early stages, it is necessary to create a combined classification and maintain a common register.

Key words: idiopathic inflammatory demyelinating diseases, multiple sclerosis

For citation: Goncharova Z.A., Pogrebnova Y.Y. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases: optimization of early diagnosis, predictors of the course. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(2):80-87. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-80-87

Corresponding author: Yuliya Y. Pogrebnova, 3ay40n0k@mail.ru

Введение

Идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания (ИВДЗ) центральной нервной системы (ЦНС) — большая и неоднородная группа заболеваний, объединённая в первую очередь особенностями патоморфологии процесса в виде диффузного распада миелиновых оболочек вследствие развёртывания каскада иммунопатологических процессов без однозначно установленной этиологической причины у генетически предрасположенных лиц. В то же время демиелинизация развивается как универсальная реакция нервной ткани на повреждающий агент (воспалительного, аллергического, дисметаболического, ишемического, токсического и другого характера) и наблюдается при различных патологических состояниях, что значительно затрудняет диагностику [1,2,3,4,5,6,7].

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространённой формой ИВДЗ и является одной из самых распространённых причин инвалидизации пациентов молодого возраста. Многочисленные исследования показывают всё больше доказательств лучшего прогноза РС при назначении лекарственных препаратов, модифицирующих течение заболевания, однако эта же терапия может быть не просто неэффективна, но даже опасна при некоторых других ИВДЗ [8,9,10,11,12,13]. На сегодняшний день не определено место атипичных форм демиелинизации (псевдотуморозный РС, болезнь Марбурга) [14,15]. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), второе по частоте встречаемости демиелинизирующее заболевание, традиционно относящееся к группе нейроинфекций, при отсутствии известного патологического агента также можно отнести к ИВДЗ [16,17]. На сегодняшний день в Международной Классификации Болезней (МКБ-10) некоторые из ИВДЗ (концентрический склероз Балло, диффузный склероз Шильдера) представлены как отдельные нозологические формы. Максимальные диагностические сложности возникают при необходимости дифференцировать ИВДЗ не только между собой, но и с хроническими нейроинфекциями, церебральными васкулопатиями и васкулитами, воспалительными и генетическими заболеваниями ЦНС [18].

С целью улучшения ранней диагностики, наряду с клиническими и радиологическими критериями заболевания, которые не являются патогномоничными, всё большее внимание уделяется поиску биологических маркеров, и с этой точки зрения, безусловно, наибольшего внимания заслуживает определение специфических олигоклональных иммуноглобулинов в

ликворе, что нашло отражение в диагностических критериях McDonald последнего пересмотра (2017г.) [19]. Данная методика позволяет подтвердить диссеминацию во времени и значительно сократить интервал «дебют-диагноз» у пациентов с РС, а также с вероятностью до 95% подтвердить заболевание, что может облегчить дифференциальную диагностику ИВДЗ на ранних этапах [20].

Эпидемиологические исследования РС, как основного представителя группы ИВДЗ, выявили рост превалентности и морбидности [21,22,23], что говорит о необходимости продолжения проспективного наблюдения. Многочисленные исследования были посвящены анализу предикторов риска развития РС (неблагоприятные экологические факторы, хронический тонзиллит, травма головы и позвоночника, рассеянный склероз у матери, преобладание в диете животного жира и ряд других). С учётом современных тенденций, в том числе увеличения риска агрессивного течения РС, интерес представляет определение вероятных предикторов высокоактивного течения РС (ВАРС).

Клинико-эпидемиологический анализ и создание объединённого регистра ИВДЗ в Ростовской области проводятся впервые.

Цель исследования — описать клинико-эпидемиологические особенности идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний и определить факторы, влияющие на их течение.

Материал и методы

Исследование проводилось с использованием баз данных больных неврологического центра клиники РостГМУ, городского центра РС г. Ростова-на-Дону с 2013 – 2018 гг. и включило всех пациентов, проживающих в г. Ростове-на-Дону в данный период, с диагнозом ИВДЗ (803 человека, из них с РС, по критериям McDonald (2010, 2017 гг.), — 710 пациентов [19]). Ретроспективное сравнение показателей проводилось с данными эпидемиологических показателей РС, выявленных в рамках Объединённого российского исследования эпидемиологии РС. Тяжесть состояния пациентов оценивалась в соответствии с международными шкалами FS (от англ. Functional Systems — функциональная система, Kurtzke J.F., 1983) [24] и Расширенной Шкалой Инвалидизации (Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Проводился анализ возраста и симптомов дебюта заболевания, соответствия МРТ картины критериям РС McDonald 2010 г. [25].

Определение олигоклонального иммуноглобулина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)

и сыворотке крови проводилось в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и лаборатории ООО «ИНВИТРО».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Excel», Statistics 13.0. Статистически обрабатываемые результаты исследований представлялись в виде среднего арифметического с доверительным интервалом, отражающим ошибку среднего арифметического, $M \pm m$. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$. Анализ связи возможных факторов риска агрессивного течения РС проводился путём корреляционного анализа при помощи точечного бисериального коэффициента и систем машинного обучения.

Результаты

Распространённость ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону на контрольный день 01.01.2019 г. составила 71,0 на 100 тыс. населения. Самым распространённым из группы ИВДЗ является РС (превалентность 62,6 на 100 тыс. населения). Крайне редко была зарегистрирована его псевдотуморозная форма (1,8 на 1 млн нас.). Превалентность клинически изолированного синдрома (КИС) составила 4,6 на 100 тыс. населения, радиологически изолированного синдрома (РИС) — 1,7 на 100 тыс. населения. Остальные (за исключением РС) заболевания, входящие в данную группу, можно отнести к орфанным: заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) — 5,4 на 1 млн населения, в том числе оптикомиелит (ОМ) — 0,3 на 1 млн населения, ОРЭМ — 1,5 на 100 000 населения, заболевания с индуцированными формами демиелинизации — 1,8 на 1 млн населения (в том числе с постлучевой — 0,9 на 1 млн нас., с левамизол индуцированной — 0,9 на 1 млн нас.). Структура ИВДЗ в популяции г. Ростова-на-Дону представлена следующими заболеваниями: РС — 88,1% от общего числа ИВДЗ, КИС — 6,5%, РИС — 2,4%, ЗСОНМ — 0,7%, ОРЭМ — 2,1%, индуцированные демиелинизации — 0,25%. При всех нозологических формах ИВДЗ преобладают женщины.

С 01.01.2016 г. по 01.01.2019 г. выявлено 77 новых случаев клинически достоверного РС. За период с 2013 по 2018 гг. отмечается достоверный рост распространённости рассеянного склероза в абсолютных значениях. В среднем первичная диагностика РС составляет 22 человека в год. За период наблюдения интервал дебют-диагноз составил $3,8 \pm 0,5$ года ($3,1 \pm 0,7$ года у мужчин, $4,0 \pm 0,7$ года у женщин). Смерт-

ность от РС в Ростове-на-Дону в 2017 г. составила 0,6:100 000 (7 человек), в 2018 г. — 0,4 на 100 тыс.000 (5 человек). По данным Облстатуправления, в 2000 г. смертность составляла 0,5:100 000, что достоверно выше показателя 2018 г. ($OR = 0,88$, ДИ 0,015 – 50,58, $p < 0,05$). Максимальная распространённость РС выявлена в подгруппе 40 – 49 лет (129,9: 100 000), минимальная — до 20 лет (3,7:100 000), при этом ка-тамнестически у 10,6 % пациентов первые симптомы заболевания появились в возрасте до 18 лет. Выявлено закономерное преобладание РС в женской популяции: превалентность у женщин составила 72,8: 100 000, у мужчин — 52,6: 100 000. Соотношение М:Ж в абсолютных значениях составило 1:2,2 (68,4% женщин).

По типам течения пациенты с РС распределились следующим образом: у 87,4% пациентов (619 человек) выявлен рецидивирующе-ремиттирующий РС (РРРС), у 3,4% пациентов (24 человека) — первично-прогрессирующий РС (ППРС). Вторично-прогрессирующее течение (ВПРС) выявлено у 9,1% (65 пациентов), в том числе ВПРС с обострениями — у 32,3% (21 пациент из 65), что крайне важно с учётом возможности использования ряда препаратов в данной подгруппе. Средний возраст дебюта у пациентов с РРРС составил $29,6 \pm 0,8$, у пациентов с ППРС — $38,4 \pm 4,1$ года ($p < 0,05$). Высокоактивный РС (ВАРС) был выявлен у 30 пациентов, что составило 4,2% от общего числа больных. Возраст дебюта в этой группе составил $25,9 \pm 4,3$ года ($p < 0,05$), длительность первой ремиссии — $3,0 \pm 1,5$ года ($p < 0,05$).

Мягкое течение РС выявлено у 56 человек (7,9% от общего числа пациентов с РС). Средний возраст дебюта — $25,4 \pm 1,6$ года ($p < 0,05$), что также меньше среднего возраста дебюта у пациентов с РРРС, при этом достоверно значимых различий со средним возрастом дебюта у пациентов с ВАРС не получено. Продолжительность первой ремиссии составляла $6,6 \pm 1,8$ года ($p < 0,05$), что практически в два раза превышает длительность первой ремиссии у всех пациентов с РРРС и более чем в 2 раза превышает длительность первой ремиссии у пациентов с ВАРС.

В клинической картине дебюта закономерно для данного заболевания преобладала полисимптоматика (33,6%). При ВАРС полисимптомный дебют наблюдался у 46,2%, а ППРС в 95,8% случаев дебютировал с полисимптомной клинической картины. Дебют зрительных нарушений при РРРС наблюдался в 22,8% случаев, при ВАРС — в 15,38%, а при ППРС зрительных нарушений в дебюте заболевания не наблюдалось.

При анализе влияния различных факторов на скорость прогрессирования (СП) РС была

выявлена слабая достоверная связь для сопутствующих воспалительных заболеваний (коэффициент корреляции 0,13), аутоиммунных и аллергических заболеваний (коэффициент корреляции 0,15). Максимальная корреляционная связь обнаружена с детскими инфекциями в анамнезе (коэффициент корреляции 0,2). С другими анализируемыми сопутствующими заболеваниями, вредными привычками, оперативными вмешательствами, травмами, в том числе головного мозга, достоверной связи не выявлено (коэффициент корреляции менее 0,11, $p < 0,05$). Наличие беременностей и родов в женской популяции (227 человек) с РС на СП достоверно не влияло (коэффициент корреляции менее 0,14, $p < 0,05$).

С учётом опосредованного влияния длительности первой ремиссии на СП также проанализировано влияние на неё ряда анамнестических факторов. Слабая достоверная связь была обнаружена только с хирургическими вмешательствами в анамнезе, в том числе с аппендэктомией (коэффициент корреляции менее 0,18, $p < 0,05$). На СП также влияли деторождение (коэффициент корреляции 0,15, $p < 0,05$) и прерывание беременности (коэффициент корреляции 0,24, $p < 0,05$) в анамнезе (до дебюта заболевания).

Для анализа скрытого влияния факторов риска на СП был использован проект машинного обучения BigML, с помощью которого был проведен многовариантный анализ группы пациентов с достоверно подтвержденным агрессивным течением РС. Анализ искусственного интеллекта предположил важность роли аппендэктомии как предиктора тяжёлого течения РС среди экзогенных факторов с коэффициентом корреляции 0,014. Дальнейший анализ малой выборки пациентов с агрессивным течением РС при помощи коэффициента Спирмана показал наличие достоверной связи аппендэктомии с агрессивным типом течения РС (коэффициент корреляции 0,427, $p < 0,05$).

Рассмотрение особенностей питания как факторов риска, ухудшающих течение РС, выявило обратную корреляционную связь предпочтительного преобладания в диете молочных продуктов как в возрасте до 15 лет, так и до дебюта заболевания (коэффициент корреляции 0,35, $p < 0,05$). При этом после дебюта заболевания значимой корреляционной связи с особенностями диеты выявлено не было. Предпочтительное использование растительного или животного жира при приготовлении пищи достоверно не влияло на СП.

Данное исследование показало, что частое употребление копчёных продуктов как в возрасте до 15 лет (коэффициент корреляции 0,23, $p < 0,05$), так и после дебюта заболевания имело

прямую корреляционную связь с высокой скоростью нарастания инвалидизации (коэффициент корреляции 0,27, $p < 0,05$), а частое употребление яиц имело значение лишь до дебюта заболевания (коэффициент корреляции 0,23 до 15 лет и 0,19 — после 15 лет до дебюта заболевания).

Анализ наследственного фактора риска выявил 78 семейных случаев (2 и более больных РС в семье) в 44 семьях. В данной группе пациентов выявлено значительное преобладание женщин в сравнении с общей когортой больных РС (соотношение М:Ж среди семейных случаев — 1:3,5). Средняя скорость прогрессирования заболевания в подгруппе семейного РС (0,83 + 0,75 балла в год) превысила аналогичный показатель даже в подгруппе с ВАРС (0,62 + 0,25, $p < 0,05$), при этом только у 26,6% пациентов отмечался мягкий вариант течения РРРС со СП менее 0,25 балла в год (в подгруппе спорадического РС — у 36,3%). Таким образом, полученные данные подтверждают результаты опубликованных нами ранее исследований о неблагоприятном прогностическом влиянии отягощённого семейного анамнеза на течение РС [26].

За период с 2013 – 2020 гг. в неврологическом центре клиники РостГМУ проведено 212 ликворологических исследования с целью проведения дифференциальной диагностики в группе ИВДЗ с другими заболеваниями, имеющими похожую клиническую и/или радиологическую картину, а также ранней диагностики клинически достоверного РС в подгруппе с КИС. Высокоспецифичный для РС 2 тип синтеза, позволивший подтвердить диагноз достоверного РС по критериям McDonald 2017г. [19], выявлен у 104 пациентов (49,1%). 1 тип синтеза, более характерный для здоровых людей, выявлен у 100 (47,2%) пациентов. Остальные типы встречались намного реже - у 8 пациентов (3,8%). Из них у 4 (1,9%) выявлен 3 тип синтеза, встречающийся при РС, системных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, саркоидоз и ряд других); у 1 пациента (0,5%) отмечен 4 тип синтеза, характерный для генерализованных процессов с вовлечением ГЭБ (боррелиоз, постинфекционные энцефалиты, нейросифилис и ряд других); у 3 пациентов (1,4%) обнаружен 5 тип синтеза, характерный для моноклональных гаммапатий.

Из 100 пациентов с 1 типом синтеза IgG в ликворе, не характерным для РС (но не исключаяющим его) после проведения всех диагностических мероприятий, и в ряде случаев ретроспективно были установлены следующие диагнозы: у 48 пациентов КИС, у 6 пациентов ЗСОМ (из них у 3 пациентов выявлены антитела к аквапорино-4 и подтвержден ОМ), у 13 пациентов при динамическом наблюдении был

подтвержден РС (длительность заболевания на момент верификации диагноза составила 4,6 года), у 11 пациентов ОРЭМ, у 5 пациентов новообразование ЦНС, у 3 пациентов энцефалит. У 1 пациента с олигоклональным типом синтеза IgG в ликворе диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения, у 1 пациента – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

Специфичность метода на исследуемой популяции (доля пациентов с отрицательным тестом среди всех людей, не имеющих КДРС) составила 92,3%, что, возможно, ниже реального значения, так как отобранная группа пациентов не является случайной выборкой.

Из 104 пациентов с олигоклональным типом синтеза IgG в ликворе (2 тип) 55 (52,9%) были направлены в клинику с диагнозом КИС, 31 (29,8%) — РС (ликворологическое исследование выполнялось только пациентам с нетипичными для рассеянного склероза вариантами клиники или МРТ). У остальных 18 пациентов (17,3 %), направленных с диагнозами ОРЭМ, ОМ, энцефалит, дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, новообразование ЦНС и экзогенная полинейропатия выявление 2-го типа синтеза позволило своевременно диагностировать РС и назначить иммуномодулирующую терапию.

При анализе чувствительности определения олигоклонального иммуноглобулина G в ликворе от длительности заболевания РС достоверной корреляционной связи выявлено не было, что вероятно связано с небольшой выборкой.

Анализ связи типа синтеза иммуноглобулинов в ликворе и наличия типичных симптомов РС показал слабую корреляционную связь (коэффициент корреляции — 0,17, $p < 0,05$) сочетания типичной клинической и радиологической картины со 2 типом синтеза IgG в ликворе. У пациентов с сочетанием характерных для РС симптомов дебюта и МРТ очагов в соответствии с критериями McDonald 2010 г. [25] положительный результат исследования ликвора на олигоклональный IgG выявлялся в 83,3% (у 85 пациентов). Пациенты с отрицательным анализом ликвора отмечали типичную картину РС всего в 15,7% случаев.

Большое диагностическое значение имеет анализ связи симптомов дебюта и МРТ очагов с положительным ликворологическим обследованием. Корреляционный анализ симптомов дебюта и 2 типа синтеза IgG не выявил достоверной связи (коэффициент корреляции — 0,08, $p < 0,05$), при анализе связи МРТ очагов и синтеза олигоклонального иммуноглобулина была выявлена слабая достоверная связь (коэффициент

корреляции — 0,25, $p < 0,05$). Полученные данные ликворологического обследования выявили достоверное совпадение верифицированного диагноза РС и наличия специфического олигоклонального синтеза (чувствительность — 80,6%, специфичность — 92,3%).

Обсуждение

Анализ частоты встречаемости и структуры ИВДЗ выявил значительное преобладание пациентов с РС (88 %). Установлено достоверное превышение распространенности РС более чем в 1,5 раза относительно показателя 2011 г. (42,6:100 000, $p < 0,05$). Полученную динамику роста распространенности можно объяснить как оптимизацией диагностики РС в последние годы, практически повсеместной доступностью нейровизуализационных методов диагностики, ведением регистра и накоплением пациентов в популяции за счёт существующего эффективного лечения, так и истинным ростом распространенности.

Превалентность РС, выявленная в Ростове-на-Дону, превышает показатели других регионов Юга России в 2 раза и более [27,28,29,30,31], что объясняется, по нашему мнению, ростом заболеваемости, значительными миграционными потоками в регионе.

Анализ показателя распространённости выявил преобладание женщин во всех возрастных группах, кроме самой младшей (до 18 лет), с максимальным преобладанием в группе пациентов старше 60 лет (М:Ж — 1:4,4). Основной прирост пациентов с РС происходит в двух подгруппах больных. К первой относятся молодые женщины с первичным диагнозом КИС, уточнённым благодаря критериям McDonald 2017 г. (то есть с использованием ликворологического обследования), ко второй можно отнести выявленное в актуальном исследовании увеличение пациентов старших возрастных групп (распространённость в группе старше 50 лет — 89,4:100 00, старше 60 лет — 17,8:100 00), в том числе пациентов с дебютом после 50 лет.

Проведённый анализ регистра выявил ежегодный рост распространённости РС в Ростовской области. Ведение проспективного объединённого регистра ИВДЗ в дальнейшем позволит получить сведения и по другим заболеваниям данной группы, что крайне важно с точки зрения их редкой встречаемости и крайне неблагоприятного течения ряда форм.

Более продолжительный интервал дебют-диагноз у женщин вероятно отражает более мягкое течение РС у них, характеризующееся более длительной первой ремиссией, во время которой пациентки не обращаются к неврологу, а также низкой приверженностью к обследо-

ванию и лечению в дебюте заболевания у лиц женского пола.

На основании полученных данных можно предположить наиболее благоприятное сочетание клинической картины, характерной для мягкого течения РППС, — дебют с РБН при максимально длительной первой ремиссии (6,6 года и более), без достоверной значимости возраста дебюта. Полисимптомный дебют в сочетании с короткой первой ремиссией можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в течении РС.

Анализ особенностей питания позволяет сделать вывод о том, что молочная диета до дебюта заболевания может служить благоприятным прогностическим фактором и позволяет прогнозировать у этих пациентов более мягкое течение заболевания. Если пациенты предпочитают в диете копчёные продукты как до появления первых симптомов РС, так и в дальнейшем, а также до дебюта заболевания часто употребляли яйца, это можно считать неблагоприятными прогностическими факторами в развитии агрессивного РС.

Выявленное количество пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РС в актуальном исследовании говорит об увеличении числа семейных случаев по сравнению с результатами предыдущих исследований в данной популяции [26]. Увеличение числа семейных форм РС, а также показанное прогностически более агрессивное течение РС у таких пациентов требует дальнейшего изучения наследственных предикторов РС.

У 10,6% пациентов с ИВДЗ и симптомами, не характерными для РС, при ликворологическом обследовании выявлен 2 тип синтеза IgG, что говорит о необходимости совместного рассмотрения в процессе диагностического поиска всех заболеваний из группы ИВДЗ, создании обобщённого алгоритма диагностики и ведении общего регистра.

При анализе чувствительности определения олигоклонального иммуноглобулина G в ликворе от длительности заболевания РС достоверной корреляционной связи выявлено не было, что говорит о достоверности результата даже на ранних этапах заболевания и, вероятно, связано с небольшой выборкой. Кроме того, полученные данные, возможно, объясняются быстрым достижением определенного уровня олигоклональных антител с минимальными их колебаниями при дальнейшем течении заболевания, что отражает предположение о преобладании аутоиммунной агрессии в ЦНС только на ранних этапах РС, в дальнейшем же на первый план выходят атрофические процессы, требуя дальнейшего изучения.

Выявленные чувствительность (80,6%) и специфичность (92,3%) характеризуют этот диагностический инструмент как очень эффективный, значительно облегчающий и ускоряющий диагностику РС при КИС и атипичных формах ИВДЗ и позволяют рекомендовать его как основной метод ранней диагностики РС.

Корреляционный анализ симптомов дебюта и 2 типа синтеза IgG не выявил статистически значимой связи, что говорит о низкой роли клинических особенностей дебюта в диагностике РС. Была выявлена слабая достоверная связь наличия типичных МРТ-очагов и синтеза олигоклонального иммуноглобулина, и это отражает гипотезу о более вероятном получении типичного для РС типа синтеза олигоклонального иммуноглобулина при наличии типичных очагов на МРТ и большей роли МРТ в диагностике РС при нетипичной клинике, чем наличие типичных симптомов при несоответствии МРТ критериям РС.

Заключение

Выявленный значительный рост распространённости и заболеваемости РС отражает необходимость продолжения динамического изучения клиники и эпидемиологии заболевания.

Определение олигоклонального иммуноглобулина в ЦСЖ имеет высокие чувствительность и специфичность (85,1% и 92,3%) в анализируемой популяции пациентов, что характеризует этот диагностический инструмент как значительно облегчающий и ускоряющий диагностику РС при КИС и атипичных формах ИВДЗ и позволяет рекомендовать его как важный метод ранней диагностики РС.

Выявленные в ходе настоящего исследования факторы риска развития ВАРС с учётом модифицируемости ряда из них должны учитываться при персонализированном подборе иммуномодулирующей патогенетической терапии. ?

С учётом высокой социальной значимости заболеваний из группы идиопатических воспалительных, демиелинизирующих по причине ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, а также высокой стоимости патогенетической терапии РС и возможности её негативного влияния на течение других ИВДЗ требуется создание современной классификации ИВДЗ и ведение учета пациентов со всеми нозологическими формами данной группы, то есть объединённого регистра.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haahr S, Höllsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol.* 2006;16(5):297-310. DOI: 10.1002/rmv.503
2. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):700-22. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
3. Shirani A, Tremlett H. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. *J Inflamm Res.* 2010;3:115-26. DOI: 10.2147/JIR.S12059
4. Samões R, Lopes D, Moreira I, Santos E, Fernandes J, Bettencourt A, et al. Smoking and age of onset in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;19:105-106.
5. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):300-5. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5858.
6. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(11):867-74. DOI: 10.1007/s10654-013-9853-4
7. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
8. Hartung HP, Montalban X, Sorensen PS, Vermersch P, Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(3):351-62. DOI: 10.1586/ern.11.15
9. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler.* 2012;18(10):1480-3. DOI: 10.1177/1352458512439439
10. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kämpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012;69(2):239-45. DOI: 10.1001/archneurol.2011.216
11. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012;18(1):113-5. DOI: 10.1177/1352458511431973
12. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67(8):1016-7. DOI: 10.1001/archneurol.2010.188
13. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFNβ-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology.* 2010;75(16):1423-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f8832e
14. Izaki S, Narukawa S, Kubota A, Mitsui T, Fukaura H, Nomura K. [A case of neuromyelitis optica spectrum disorder developing a fulminant course with multiple white-matter lesions following fingolimod treatment]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013;53(7):513-7. (In Japanese). DOI: 10.5692/clinicalneuro.53.513
15. Щепарева М. Е., Скальная А. А., Захарова М. Н., Шабалина А. А. Клинико-биохимические характеристики атипичных вариантов рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(10-2):81-86. DOI: 10.17116/jnevro20191191081
16. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol.* 2007;64(10):1426-32. DOI: 10.1001/archneur.64.10.1426
17. Bruchet B. *Neuropsychiatric Symptoms of Inflammatory Demyelinating Diseases.* London: Springer; 2015.
18. Miller DH, Kesselring J, McDonald WI. *Magnetic Resonance in Multiple Sclerosis.* Cambridge University Press; 1997.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
20. Idiman E, Ozakbas S, Dogan Y, Kosehasanogullari G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *J Neuroimmunol.* 2009;212(1-2):121-4. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.04.014
21. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. *Рассеянный склероз.* М.: Реал Тайм; 2011.
22. Бахтиярова К.З., Гончарова З.А. Рассеянный склероз в республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная эпидемиологическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. 2.* 2014;2:5-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21369646
23. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):305. DOI: 10.3390/brainsci10050305
24. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444
25. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. DOI: 10.1002/ana.22366
26. Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова М.А. Семейные случаи рассеянного склероза в популяции больных Ростовской области. *Нейроиммунология.* 2007;5(2):25-26. eLIBRARY ID: 35106650
27. Докучаева Н.Н., Бойко А.Н. Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Волгограде. *Журн. неврологии и психиатрии. Спец. вып. «Рассеянный склероз».* 2006;3:4-10. (In Russ.).
28. Магомедов М.М., Халитов И.А., Михайлова Б.И., Тидулаева П.Р., Койчакаева А.С., Маликова А.Г., и др. Рассеянный склероз в Дагестане. *Фундаментальные исследования.* 2009;(9):51-52. eLIBRARY ID: 12960478

29. Зихова А.Р., Березгова Л.М., Тлапшокова Л.Б., Бойко А.Н. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(10):5-7. eLIBRARY ID: 21074341
30. Стрельникова О.В., Барабанова М.А., Музлаев Г.Г. Анализ эпидемиологической ситуации по рассеянному склерозу в Краснодарском крае. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(2):20-24. eLIBRARY ID: 21369650
31. Гончарова З.А., Ужахов Р.М. Анализ распространенности и факторы риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2-2):6-9. DOI: 10.17116/jnevro2017117226-9

Информация об авторах

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

Погребнова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7112-767X. E-mail: 3ay40n0k@mail.ru.

Information about the authors

Zoya A. Goncharova, Dr. Sci. (Med), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7093-9548. E-mail: centrms@mail.ru.

Yuliya Y. Pogrebnova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7112-767X. E-mail: 3ay40n0k@mail.ru.

Получено / Received: 11.05.2021

Принято к печати / Accepted: 26.05.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-88-93

ПЕРВИЧНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Ю. Стаценко, О.Ю. Свириденко, Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов, А.О. Свириденко

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

Первичная экссудативная энтеропатия является редким заболеванием, обусловленным формированием аномалий лимфатических сосудов в стенке кишечника, развитием патологического тока лимфы в просвет кишки, повышенной потерей плазменных белков с калом. Ведущим клиническим синдромом заболевания являются отеки с развитием гипоальбуминемии и диспротеинемии. Приведён клинический случай первичной экссудативной энтеропатии. Для установления диагноза потребовалось проведение многочисленных исследований с исключением у пациента патологии почек, печени, воспалительных заболеваний кишечника. Течение заболевания отличалось значительной резистентностью к проводимой терапии.

Ключевые слова: первичная экссудативная энтеропатия, диагностика, лечение, клинический случай

Для цитирования: Стаценко И.Ю., Свириденко О.Ю., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Свириденко А.О. Первичная экссудативная энтеропатия: клиническое наблюдение. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(2):88-93. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-88-93

Контактное лицо: Роман Геннадиевич Мязин, nacro@mail.ru

PRIMARY EXUDATIVE ENTEROPATHY: A CLINICAL CASE

I.Yu. Statsenko, O.Yu. Sviridenko, R.G. Myazin, D.N. Emelyanov, A.O. Sviridenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Primary exudative enteropathy is a rare disease caused by the formation of lymphatic vessel abnormalities in the intestinal wall, the development of pathological lymph flow into the intestinal lumen, and increased loss of plasma proteins in the feces. The leading clinical syndrome of the disease is edema with the development of hypoalbuminemia and dysproteinemia. To establish the diagnosis, it took numerous studies with the exception of the patient's pathology of the kidneys, liver, and inflammatory bowel diseases. The course of the disease was characterized by significant resistance to therapy.

Key words: primary exudative enteropathy, diagnosis, treatment, clinical case

For citation: Statsenko I.Yu., Sviridenko O.Yu., Myazin R.G., Emelyanov D.N., Sviridenko A.O. Primary exudative enteropathy: a clinical case. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(2):88-93. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-88-93

Corresponding author: Roman G. Myazin, nacro@mail.ru

Введение

Первичная экссудативная энтеропатия (болезнь Вальдмана, гиперкатаболическая гипопро-теинемия, кишечная лимфангиоэктазия, синдром Гордона) — орфанное заболевание, связанное с формированием аномалий лимфатических сосудов разного калибра в стенке кишечника с развитием патологического тока лимфы в просвет кишки, потерей плазменных белков с калом, и последующей гипопро-теинемией [1 – 4]. Впервые в 1961 г. заболевание описали Вальдман и соавт., назвав его «идиопатической гиперкатаболической гипопро-теинемией» [5]. Впоследствии заболевание получило название «первичная экс-

судативная энтеропатия» (ПЭЭ). На сегодняшний день в литературе описано всего 200 случаев ПЭЭ [6]. Важную роль в этиологии заболевания играют наследственные факторы, а также пороки развития лимфатической системы. Патогенез ПЭЭ характеризуется повышенной потерей как белка, поступающего с пищей, так и белков плазмы крови вследствие аномалии строения лимфатических сосудов в виде множественных кавернозных образований, располагающихся в подслизистом слое кишки. ПЭЭ чаще развивается в детском возрасте, реже у молодых людей.

Клинически ПЭЭ проявляется развитием отеочного синдрома вследствие гипопро-теинемии, гипоальбуминемии вследствие потери белка плаз-

мы с калом и снижения онкотического давления в плазме. Отёки при ПЭЭ двусторонние и симметричные. Часто при ПЭЭ диагностируется выпот в серозные оболочки (в плевральную, перикардальную, брюшную полости). Для ПЭЭ также характерны гипотрофия, тошнота, метеоризм, упорная диарея, стеаторея. Потеря белка приводит к снижению содержания в плазме не только альбумина, но и липидов, иммуноглобулинов, церулоплазмина, трансферрина. Из-за развития синдрома мальабсорбции с потерей микроэлементов развиваются анемия и гиповитаминоз.

Диагноз ПЭЭ устанавливается на основании гистологического исследования ткани тонкого кишечника. Ворсинки тонкой кишки приобретают грушевидную форму, отёчны и утолщены вследствие лимфангиозктазии [7]. Гистологическая картина участков двенадцатиперстной, тощей или подвздошной кишки представлена расширенными лимфатическими сосудами слизистой и подслизистой оболочки с нормальными поликлональными плазматическими клетками. Стенки мезентериальных лимфатических сосудов утолщены, их мышечный слой гипертрофирован. Лимфатические сосуды ворсинок часто дилатированы, признаки атрофии в них отсутствуют. В расширенных лимфатических сосудах слизистой и серозной оболочек, подслизистого слоя, брыжейки и в синусах мезентериальных лимфатических узлов встречаются пенистые клетки [1,3].

В лабораторных данных при ПЭЭ выявляются гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия, лимфопения.

При компьютерной томографии (КТ) и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) при ПЭЭ выявляется дилатация петель тонкой кишки, отечность и диффузное утолщение ее стенок.

Дифференциальный диагноз ПЭЭ проводят с нефротическим синдромом, заболеваниями печени с нарушением её белково-синтетической функции. Также проводится диагностический поиск заболеваний, сопровождающихся вторичной экссудативной энтеропатией с развитием лимфостаза в сосудах брыжейки (болезнь Уиппла, целиакия, болезнь Менетрие, лимфосаркома, болезнь Крона, язвенный колит, муковисцидоз, правожелудочковая сердечная недостаточность) [4,8].

Лечение ПЭЭ включает назначение диеты с низким содержанием жиров и увеличенным количеством среднецепочечных триглицеридов. Значительное содержание жира в пище приводит к переполнению лимфатических сосудов тонкого кишечника, в результате чего происходит их разрыв с потерей белка. Триглицериды, абсорбируясь в воротную вену, позволяют избежать перегрузки лимфатических сосудов кишечника и препятствуют их разрыву. Соблюдение диеты

позволяет значительно уменьшить проявления ПЭЭ. Заместительная терапия заключается в коррекции полидефицитных состояний [9]. Оправдано применение синтетических аналогов соматостатина, которые обладают способностью к кратковременной вазоконстрикции сосудов внутренних органов и подавлению абсорбции триглицеридов. Хирургические методы лечения с резекцией участка измененной тонкой кишки применяются при локальной форме ПЭЭ [10].

Клинический случай

Больной Б., 18 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение (ГЭО) ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» (ВОКБ 1) 23.10.2017 г. с жалобами на отёки нижних конечностей, умеренную слабость, сонливость.

Анамнез заболевания: первые симптомы заболевания отметил с февраля 2017 г., когда на фоне редкого употребления мясной пищи в рационе питания стали периодически возникать отёки нижних конечностей.

Анамнез жизни: рос и развивался нормально. Наследственность не отягощена. Туберкулёз, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Заболеваниями желудочно-кишечного тракта в детском возрасте не страдал, непереносимости глютена не отмечено. Пациент не придерживался специальных диет с ограничением количества белка в пище, не голодал. Вредные привычки: не курит, алкоголь не употребляет (со слов). Травм и операций не было. Аллерго-анамнез благоприятный. Гемотрансфузий не было.

В связи с нарастанием отеков обратился за медицинской помощью и наблюдался в нефрологическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 1 им. С.З. Фишера» г. Волжский с диагнозом: «Эссенциальная гипопроотеинемия» с 16.10.2017 г. по 23.10.2017 г. При обследовании в лабораторных данных были выявлены следующие изменения: в общем анализе крови (ОАК) - снижение уровня гемоглобина до 111 г/л, снижение уровня общего белка до 42,1 г/л, уменьшение альбуминовой фракции до 21,6%, снижение уровня общего холестерина до 1,9 ммоль/л. В общем анализе мочи (ОАМ): незначительная протеинурия 0,09 г/л, лейкоциты 0 – 1 в п/з, эритроциты 0 – 1 в п/з, суточная протеинурия 0,031 г/л. При УЗИ ОБП и почек выявлены признаки асцита. Эхокардиография (ЭХОКГ) — недостаточность аортального клапана, пролапс митрального клапана (МК) 1 ст. с формированием недостаточности МК. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) — очаговый гастродуоденит, Н. pylori отрицательный. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: визуализация затруднена из-за отёков, признаков венозной недостаточности нет, признаки несостоятельности

сафено-фemorального соустья слева, патологии артерий нет.

С учётом проведённых обследований данных за диффузное заболевание почек выявлено не было, пациент был направлен в ВОКБ №1 г. Волгограда. При осмотре общее состояние удовлетворительное, выявляются отёки стоп, голеней, в остальном без заметной патологии. Температура тела в норме. При объективном исследовании (пальпация, перкуссия, аускультация) грубой патологии не обнаружено. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. При пальпации печени - её нижний край эластической консистенции. Перкуторно размеры печени в пределах нормы.

При исследовании ОАК в динамике выявлены анемия (эритроциты $1,9 - 2,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин $69 - 93 г/л$) и тромбоцитопения (тромбоциты $70 - 96 \times 10^9/л$).

Сывороточное железо крови в норме. Трансферрин и витамин B_{12} не исследовались.

Коагулограмма в динамике: отмечено удлинение протромбинового времени ($24,7 - 29,4$ сек.), уменьшение протромбина по Квику ($50,9 - 42,3\%$), снижение уровня фибриногена ($1,69 - 1,35 г/л$), увеличение МНО ($1,89 - 2,33$). Исследование микроэлементов крови в динамике показало снижение уровня кальция сыворотки ($1,58 - 1,64 ммоль/л$). Уровень остальных микроэлементов крови в норме. При исследовании гормонов щитовидной железы отмечено увеличение уровня паратиреоидного гормона до $133,9 пг/мл$.

Оценка функции почек. В ОАМ без патологии. При исследовании суточной протеинурии уровень белка в моче составлял $0,12 г/сут$ — верхний предел нормы для суточной протеинурии (референсные значения: $0,00-0,14 г/сут$). В анализе мочи по Зимницкому отмечена олигурия: дневной диурез $370 мл$, ночной диурез $300 мл$, общий диурез $670 мл$, удельный вес мочи в норме. Креатинин крови в норме.

В копрограмме обращала на себя внимание незначительная стеаторея.

Оценка функции печени. Отмечено выраженное снижение уровня общего белка сыворотки крови в динамике ($31,4 - 37,2 г/л$). Сывороточный альбумин не исследовался. При исследовании печеночных проб уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в норме. Отмечено снижение уровня общего холестерина (ОХ) крови до $1,7 ммоль/л$.

По данным УЗИ, ОБП размеры и структура печени без патологии. Но в малом тазу с обеих сторон визуализировалось небольшое количество жидкости толщиной до $2,0 см$.

Морфологического исследования ткани печени не проводилось.

Для исключения лимфопролиферативного процесса в связи с выявлением анемии и тромбоцитопении пациенту проведена стерильная пункция. Согласно заключению стерильной пункции онкогематологический процесс был исключен.

При исследовании уровня витамина B_{12} в сыворотке отмечено его снижение.

Консультирован гематологом, выставлен диагноз: « B_{12} -дефицитная анемия с гемолитическим компонентом (субкомпенсированная)».

Заключение ЭГДС: в антральном отделе желудка по большой кривизне единичные острые поверхностные эрозии до $4 мм$ с чистым дном.

Рентгенография желудка с пассажем по тонкому кишечнику: рентгенологические признаки гастрита, ускоренная эвакуация контраста из тонкого кишечника в толстый.

Пациент осмотрен диетологом, назначено усиленное белковое питание (стол № 11).

Пациент обследован психиатром и психологом для исключения диагноза: «Неврогенная анорексия». Данных о неврогенной анорексии не выявлено.

Заключение врачебного консилиума: с учётом наличия отеочного синдрома, гипохолестеринемии, гипопроотеинемии, электролитных нарушений, B_{12} -дефицитной анемии не исключается идиопатическая экссудативная энтеропатия. Рекомендовано оказание специализированной медицинской помощи на уровне федерального центра.

Проведено лечение: диетстол №11, фуросемид, раствор альбумина $10\% 100,0 в/в$ капельно, раствор нутрифлекс $1,25 л 1 раз в день в/в$ капельно, преднизолон $90 мг/сут в/м$ с последующей отменой, витамин B_{12} $1000 мкг/сут в/м$, глюконат кальция $10,0 в/в$ струйно, переливалась свежесмороженная плазма, прием фолиевой кислоты в дозе $0,1 г/сут$, полиферментные препараты по $10 000 Ед 3 р/день$.

В результате проведённой терапии у пациента улучшились показатели красной крови, повысился уровень общего белка. Но, несмотря на проводимую терапию и усиленное белковое питание, на фоне гипопроотеинемии продолжали сохраняться отёки нижних конечностей. Пациент выписан с диагнозом «Идиопатическая экссудативная энтеропатия с преимущественной гипопроотеинемией, дефицитом витамина B_{12} , кальция. Эрозивный гастрит. B_{12} -дефицитная анемия с гемолитическим компонентом, субкомпенсированная».

Рекомендовано продолжить усиленное белковое питание, введение витамина B_{12} , гемостатических средств, витамина D с их последующим контролем. По месту жительства рекомендован контроль общего белка, красной крови, коагулограммы, паратиреоидного гормона.

Пациент дважды, в периоды с $19.12.2017 г.$ по $29.12.2017 г.$ и с $05.01.2018 г.$ по $23.01.2018 г.$, в

связи с ухудшением состояния (появлением отёков ног и рук, наличием полуоформленного стула с примесью непереваренной пищи, слабостью) проходил курсы стационарного лечения в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова (г. Москва).

При осмотре общее состояние средней тяжести, отёки нижних конечностей до колена, пастозность верхних конечностей, объективное исследование патологии не выявило.

В ОАК в динамике продолжала отмечаться анемия (эритроциты $1,93 - 2,74 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 6,8 – 9 г/дл), увеличение числа ретикулоцитов до 6,02%, тромбоцитопения (тромбоциты $74 - 130 \times 10^9$ /л), умеренные гиперхромия, анизоцитоз.

Исследование микроэлементов крови вновь выявило снижение уровня сывороточного кальция до 1,63 ммоль/л. Железо сыворотки ниже нормы (9,7 мкмоль/л).

Выявлено повышение в четыре раза уровня С-реактивного белка — до 19,92 мг/л.

Электрофорез белков крови: диспротеинемия с ростом альфа1-глобулинов (3,1%) и гамма-глобулинов (23,8%), а также снижением альфа2-глобулинов (5,7%) и бета1-глобулинов (4,3%).

В биохимических исследованиях в динамике вновь отмечен низкий уровень общего белка сыворотки крови (38,9 г/л), и низкий уровень альбумина (18,7 г/л). Уровни ГГТП и альфа-амилазы были снижены до 2,0 Ед/л и 8 Ед/л соответственно. Уровни ЩФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были также снижены до 93,1 Ед/л и 40,8 Ед/л соответственно.

Маркеры вирусных гепатитов В, С — отрицательные.

Обнаружено снижение уровня церулоплазмина до 12,6 мг/дл (норма: 20,0 – 60,0 мг/дл).

ОАМ без патологии. Анализ мочи по Нечипоренко без патологии. Уровни креатинина и мочевины крови ниже нормы (61,0 мкмоль/л и 2,08 ммоль/л соответственно).

В копрограмме выявлялась слабopоложительная реакция на скрытую кровь, небольшое количество лейкоцитов и единичные эритроциты.

Уровень кальпротектина значительно повышен до 1171 мкг/г (норма 0 – 100 мкг/г).

Исследование кала с помощью иммунохроматографических полосок выявило наличие в кале белка (за счет альбумина) 0,3 г/л, лейкоцитов 500/мкл, эритроцитов 10/мкл, уробилиногена 140 мкмоль/л, реакция кала резко щелочная.

Исследование гормонов щитовидной железы показало снижение уровня трийодтиронина (Т3) до 58,8 нг/дл, снижение уровня тироксина (Т4) (2,9 мкг/дл). Вновь было выявлено умеренное увеличение уровня паратиреоидного гормона — 84,9 пг/мл. Аутоиммунная природа гемолитической анемии не подтверждена: прямая проба Кумбса отрицательная (в крови не обнаружены

антитела, связанные с эритроцитами).

Иммунологическое исследование: анализ на антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов, используемый для диагностики первичных системных васкулитов, показал положительный результат на большинство исследованных антител (положительные антитела к миелопероксидазе, антитела к лизоциму, антитела к катепсину G, антитела к протеиназе-3, антитела к нейтрофильной эластазе). На антитела к белку BP1 получен сомнительный результат. Антитела к лактоферину отрицательные.

Описание миелограммы: гранулоцитарный росток сужен, созревание нейтрофилов задержано, эритроидный росток расширен. Тип кроветворения — мегалобластоидный. Гемоглобинизация не нарушена. Мегакариоциты с зернистостью. Отшнуровка тромбоцитов частично сохранена.

Заключение исследования костного мозга: препараты клеточные. Дисэритропоэз: межъядерные цитоплазматические мостики, многоядерность. Дисгранулоцитопоэз: неравномерная гиперсегментация, гипо/агрануляция особенно в зрелых клетках. Дисмегакариоцитопоэз: микромегакариоциты, гиполобулярные ядра, многоядерность, часть мегакариоцитов не содержит в цитоплазме зернистость.

Пациент консультирован гематологом. Диагноз: «Микроцитарная гиперхромная анемия с умеренным снижением сывороточного железа, без признаков гемолиза».

Заключение магнитно-резонансной (МР) томографии гипофиза с контрастированием: МР картина формирующегося синдрома «пустого» турецкого седла.

Заключение КТ грудной полости без контрастирования: данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не получено.

Заключение КТ ОБП с контрастированием: данных о наличии свежих очаговых и инфильтративных изменений в органах брюшной полости нет. Минимальное количество жидкости в полости малого таза. КТ данных о лимфопролиферативном заболевании нет.

УЗИ ОБП и почек — увеличение лимфоузлов по ходу гепатико-дуоденальной связки.

Фиброэластометрия печени — эластичность 4,4 кПа, стадия фиброза F0 по шкале METAVIR. Заключение: фиброз отсутствует.

Пациент консультирован зав. гепатологическим отделением ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова. Заключение: патология печени с нарушением её белково-синтетической функции, за счёт которой можно было бы пояснить стойкую, резистентную к лечению гипопропротеинэмию, исключена.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 91 уд. в мин. Синусовая аритмия.

Заключение ЭХОКГ: аорта уплотнена, не расширена. Створки аортального и митрального клапанов с элементами дисплазии, раскрытие створок достаточное. Камеры сердца не расширены. Систолическая функция ЛЖ не снижена. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Жидкости в полости перикарда нет.

На ЭГДС с биопсией выявлены хронический гастрит, хроническая эрозия антрального отдела желудка. Заключение морфологического исследования биоптата: хроническая эрозия желудка. Хронический дуоденит низкой степени активности. Морфологических данных, характерных для целиакии и болезни Уиппла, не получено.

Проведена ректосигмоколоноскопия с биопсией. Морфологическое заключение исследованных фрагментов слизистой толстой кишки: морфологических данных, характерных для целиакии, болезни Уиппла, амилоидоза, в исследованном материале нет.

Проведена капсульная эндоскопия. Заключение: поверхностный гастрит. Эрозии желудка. Множественные флэбэктазии тощей кишки. Лимфоангиоэктазии тонкой кишки. Мелкоточечные эрозии толстой кишки.

Заключение консилиума: на основании анализа клинической картины и лабораторно-инструментальных исследований, в том числе данных видеокапсульной энтероскопии (обнаружены мальформации в виде множественных флэбэктазий), исследования кала с помощью иммунохроматографических полосок, наличия в кале белка (за счёт альбумина), лейкоцитов, эритроцитов, уробилиногена, анализа кала на фекальный кальпротектин 1171 мкг/г больному выставлен диагноз «Первичная экссудативная энтеропатия с потерей белка, с множественными мальформациями (лимфоангиоэктазии и флэбэктазии), резистентной гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, отёками нижних конечностей. Гипокальциемия. Правосторонний колит с эрозиями в стадии минимальной активности. Язва тела желудка, впервые выявленная, в стадии обострения. Хроническая анемия смешанного генеза (V_{12} и железодефицитная), средней степени тяжести. Вторичная коагулопатия (тромбоцитопения, гипопропротеинемия). Вторичный гипопаратиреоз».

При выписке рекомендована диета с повышенным содержанием белка, энтеральное питание. Рекомендовано использовать препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), ингибиторы протонной помпы (ИПП), препараты железа, препараты кальция, полиферментные препараты, пробиотики, фолиевую кислоту.

Осенью 2019 г. пациент был вновь госпитализирован в ГЭО ВОКБ №1 г. Волгограда, где находился с 14.10.2019 г. по 01.11.2019 г. с жалобами на отеки конечностей, метеоризм, послабление

стула, слабость. При осмотре выявлены отеки ног до бёдра, отёчность спины, передней брюшной стенки, трофические изменения голеней.

Данные ОАК: анемия и тромбоцитопения (эритроциты $1,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 71 г/л, тромбоциты $59 \times 10^9/л$), умеренный анизоцитоз, макроанизоцитоз.

Снижены показатели липидного профиля: ОХ — 1,01 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 0,77 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — 0,28 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — 0,38 ммоль/л.

Микроэлементы крови: снижение кальция сыворотки до 1,72 ммоль/л.

Выявлено снижение уровня общего белка до 39,6 г/л, снижение альбумина до 16,8 г/л. В печёночных пробах выявлено значительное снижение уровня ЩФ до 16,5 Ед/л. Снижение активности ЩФ у пациента можно связать с наличием у него анемии, а также ранее диагностированным снижением функции щитовидной железы.

Коагулограмма в норме. Общий анализ мочи в норме.

В копрограмме вновь выявлена стеаторея. В остальном копрограмма без патологии.

УЗИ ОБП: утолщение подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки, нижних отделов туловища с признаками умеренного лимфостаза, свободная жидкость в нижних отделах брюшной полости толщиной слоя до 6,4 см гомогенной структуры. Слева в плевральной полости жидкость толщиной слоя до 1,3 см.

КТ ОБП: умеренная гепатоспленомегалия. Признаки диффузного отека подкожно-жировой клетчатки. Асцит.

ЭГДС: эрозивный рефлюкс-эзофагит, поверхностный антральный гастрит.

Колоноскопия: смешанный колит. Заключение биопсии: морфология соответствует хроническому неспецифическому колиту, окраска на амилоидоз отрицательная.

Пациент консультирован генетиком. Диагноз: «Экссудативная энтеропатия. Кишечная ферментопатия. Синдром мальабсорбции. Персистирующие отеки».

Проведено лечение: диетстол №7, препараты железа 100 мг 2 р/день, этамзилат 12,5% 4,0 2 р/день в/в струйно, альбумин 20% 100,0 в/в капельно 1 р/день, переливание свежезамороженной плазмы, ИПП, полиферментные препараты.

Пациент был выписан с некоторым улучшением в стабильном состоянии. Общий белок и альбумин крови при выписке незначительно повысились, уменьшился отёчный синдром, уменьшилась общая слабость, улучшился аппетит.

Диагноз при выписке: «Идиопатическая экссудативная энтеропатия с выраженной потерей бел-

ка за счёт альбуминовой фракции, множественными мальформациями слизистой тонкой кишки (лимфоангиэктазии и флехэктазии). Резистентная гипопропротеинемия, гипоальбуминемия. Недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастробульбит. Хронический смешанный колит. Хроническая анемия средней степени тяжести. Коагулопатия. Тромбоцитопения».

Выводы

Представленный клинический случай интересен сложностью диагностики первичной экссудативной энтеропатии как орфанного заболевания. Дифференциальная диагностика ПЭЭ с другими

заболеваниями требует применения высокотехнологичных методов исследований. Клинический случай ПЭЭ отличается упорным течением болезни, резистентностью к проводимой терапии.

Благодарность: авторы выражают благодарность заведующему кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., проф. Стаценко Михаилу Евгеньевичу за ценные замечания в процессе подготовки статьи.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J Gastrointest Oncol.* 2011;3(2):19-23. DOI: 10.4251/wjgo.v3.i2.19
- Парфенов А.И., Крумс Л.М. Энтеропатия с потерей белка. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):4-9. DOI: 10.17116/terarkh20178924-9
- Полякова С.И., Потапов А.С., Щербakov П.Л., Лохматов М.М., Рославцева Е.А. Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки. *Клин. мед.* 2005;83(9):62-65. eLIBRARY ID: 9140697
- Alshikho MJ, Talas JM, Noureldine SI, Zazou S, Addas A, Kurabi H, et al. Intestinal Lymphangiectasia: Insights on Management and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2016;17:512-22. DOI: 10.12659/ajcr.899636
- Vignes S., Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J. Rare Dis.* 2008;3:5. DOI: 10.1186/1750-1172-3-5
- Wen J, Tang Q, Wu J, Wang Y, Cai W. Primary intestinal lymphangiectasia: four case reports and a review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3466-72. DOI: 10.1007/s10620-010-1161-1
- Смирнов А.В., Виноградова Т.В., Воронкова Е.В., Каюков И.Г., Нутфуллина Г.М., Трофименко И.И., и др. Первичная интестинальная лимфангиэктазия (болезнь Вальдманна). *Нефрология.* 2010;14(2):78-84. eLIBRARY ID: 15164363
- Surampalli V, Ramaswamy S, Surendran D, Bammigatti C, Swaminathan RP. Primary Intestinal Lymphangiectasia (Waldmann's Disease) Presenting with Chylous Effusions in a 15-Year-Old. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):OD17-OD18. DOI: 10.7860/JCDR/2017/29055.10522
- Levitt DG, Levitt MD. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:147-168. DOI: 10.2147/CEG.S136803
- Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol.* 2003;9(12):2880-2. DOI: 10.3748/wjg.v9.i12.2880

Информация об авторах

Стаценко Игорь Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0003-4805-0261, e-mail: statsenkoig@yandex.ru.

Свириденко Олег Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0003-1564-0599, e-mail: sviridenko_53@mail.ru.

Мязин Роман Геннадиевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0002-2375-517X, e-mail: naclo@mail.ru.

Емельянов Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0003-0716-9020, e-mail: dnmelyanov@yandex.ru.

Свириденко Антон Олегович, ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0002-1077-5489, e-mail: sviridenko.ant-VOKB@yandex.ru.

Information about the authors

Statsenko Igor Yurievich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID 0000-0003-4805-0261, e-mail: statsenkoig@yandex.ru.

Sviridenko Oleg Yurievich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID 0000-0003-1564-0599, e-mail: sviridenko_53@mail.ru.

Myazin Roman Gennadievich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID 0000-0002-2375-517X, e-mail: naclo@mail.ru.

Emelyanov Dmitry Nikolaevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID 0000-0003-0716-9020, e-mail: dnmelyanov@yandex.ru.

Sviridenko Anton Olegovich, Assistant, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID 0000-0002-1077-5489, e-mail: sviridenko.antVOKB@yandex.ru.

Получено / Received: 01.05.2021

Принято к печати / Accepted: 01.06.2021

© Л.Н. Елисеева, М.И. Бочарникова, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99

ТРИ СЛУЧАЯ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л.Н. Елисеева, М.И. Бочарникова

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

Представлены три клинических наблюдения за пациентами с редким и одним из древнейших генетических заболеваний, которое, по современным представлениям, относится к группе аутовоспалительных болезней, а именно с семейной средиземноморской лихорадкой. В описанных случаях впервые диагноз установлен во взрослом возрасте. Основная цель описания данных случаев — привлечь внимание врачей практического звена к возможности ранней диагностики и адекватной патогенетической терапии данной когорты пациентов, имеющих этническую предрасположенность, но проявляющуюся независимо от места современного проживания.

Ключевые слова: лихорадка, периодическая болезнь, абдоминальный синдром, дефекты гена MEFV, аутовоспалительные заболевания

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И. Три случая поздней диагностики периодической болезни. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):94-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99

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

THREE CASES OF LATE DIAGNOSIS OF PERIODIC ILLNESS

L.N. Eliseeva, M.I. Bocharnikova

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

Presented are three clinical observations of patients with a rare, but one of the oldest, genetic disease, which according to modern concepts belongs to the group of autoinflammatory diseases — familial Mediterranean fever. In the cases described, the diagnosis was first made in adulthood. The main purpose of the description of these cases is to draw the attention of practitioners to the possibility of early diagnosis and adequate pathogenetic therapy of this cohort of patients with an ethnic predisposition, but manifested regardless of the place of modern residence.

Key words: fever, periodic illness, abdominal syndrome, defects in the MEFV gene, autoinflammatory diseases

For citation: Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I. Three cases of late diagnosis of periodic illness. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):94-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99

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

Лихорадочный синдром относится к одной из сложнейших проблем современной медицины, которая требует широкого кругозора у врача первичного контакта с лихорадящим пациентом, что определяет направление диагностического поиска и максимальную эффективность возможной терапии. В последние годы особое внимание уделяется пациентам с редкими генетическими заболеваниями в связи с изменившимися возможностями по их диагностике и терапии. К таким заболеваниям относится группа криопирин и пирин-зависимых лихорадок, в которую входит одна из древних болезней «Семейная средиземноморская лихорадка» (ССЛ). Заболевание имеет много эпонимических названий (пароксизмальный синдром Джэйнуэ-Мозенталя, периодический перитонит, синдром

Рейманна, болезнь Сигала-Маму, периодическая болезнь, армянская болезнь, еврейская болезнь), оно хорошо описано в медицинской литературе. В настоящее время особый интерес к пациентам с периодической болезнью (ПБ) обоснован появившимися новыми возможностями эффективной терапии средствами патогенетической направленности. Дополнительная актуальность ранней диагностики этого заболевания обусловлена достаточно частым развитием системного амилоидоза, формирование которого может быть предотвращено или замедленно при раннем назначении противовоспалительных препаратов. Поэтому информированность врачей о клинических вариантах периодической болезни значимо с практической точки зрения. Мы хотим поделиться нашими наблюдениями об

особенностях развития и возможностях диагностики семейной средиземноморской лихорадки у нескольких пациентов, жителей г. Краснодара и Краснодарского края. Все пациенты подписали информированное согласие на обследования и обработку персональных данных.

Случай 1. Пациент А., 40 лет, армянин по национальности, обратился по рекомендации своего родственника. Жалобы на периодически возникающие боли в животе, которые наступают внезапно, начинаясь с диареи и озноба с повышением температуры до 38–39 градусов. Боли в животе колющего характера, начинаясь в правом подреберье, затрагивают постепенно вовлекающиеся в процесс отделы брюшной полости от правого подреберья вниз налево до левой подреберной зоны, боль охватывает весь живот, пациент не хочет ни с кем общаться, уединяется в своей комнате, лежит, поджав колени, практически не двигается. Продолжительность приступов составляет 3–4 дня, пик болей приходится на первый день. Затем боли проходят самостоятельно независимо от применяемой терапии, и пациент чувствует себя совершенно здоровым. Попытка многочисленных обследований вне приступа отклонений от нормы ни в анализах, ни со стороны внутренних органов не выявляет, и со стороны врачей возникает предположение об аггравации.

Больным себя считает с 15 лет, когда приступы развивались редко (1–2 раза в год), но после 30 лет приступы болей в животе стали возникать чаще — до 1 раза в 1,5–2 месяца. Препараты, назначаемые гастроэнтерологами, существенно не влияли на частоту и выраженность приступов. В анамнезе гепатит «С», стойко излечен 10 лет назад.

Объективные данные: удовлетворительное питание, физически хорошо сложен, занимается в тренажёрном зале, физикальные данные без существенных отклонений от нормы. В анализах (исследования проводились после приступа): моча — эритроциты 7–14 в п/зр (норма до 5), белок 0,047 г/л; в общем анализе крови СОЭ 5 мм/час, лейкоциты $13,7 \times 10^9$ /л, результаты биохимических исследований в пределах нормы. Во время приступов болей лабораторные исследования не проводились. У тёти пациента имеются аналогичные приступы, но развиваются реже, и она специально не обследовалась. Выписка истории болезни вместе с «сухой каплей крови» была представлена в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. ак. Н.П. Бочкова». В результате секвенирования всего 10 экзона гена MEFV, в котором локализовано 90% мутаций, регистрируемых при «периодической болезни», обнаружен патогенный вариант

c.2177T > C (p.Val726Ala; p.V726A) в гомозиготном состоянии. Диагноз «Периодическая болезнь» молекулярно-генетическими методами подтверждён, клинические данные тоже соответствуют этому диагнозу.

Обсуждение

В данном случае мы столкнулись с вариантом типичного абдоминального проявления ПБ (асептический перитонит с острой абдоминальной болью регистрируется у 82–98% пациентов), которая подтверждена генетическими исследованиями только через 25 лет от начала клинических проявлений.

Ген, ответственный за ПБ, клонированный в 1997 г. и обозначенный MEFV (MEditerranean FeVer) располагается в коротком плече 16-й хромосомы [1, 2]. Тогда же были идентифицированы 8 основных мутаций гена [3, 4]. Носительство этого гена выявляется с разной частотой среди определенных популяций, причем среди армян, иракских евреев и евреев-ашкенази распространен гаплотип C (ARM3/DRUZE), характеризующийся заменой аланина на валин в 726 положении (V726A-мутация). Это и было выявлено у пациента А.

Для клинической диагностики в настоящее время предлагается использовать некоторые критерии, адаптированные ко взрослой или детской популяции. Наиболее распространены критерии Тель-Хашомер [5, 6].

Диагностические критерии Тель-Хашомер

1. Большие критерии:

- эпизоды лихорадки + серозит (перитонит, плеврит, синовит);
- АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания;
- терапевтический ответ на колхицин.

2. Малые критерии:

- рецидивирующие атаки лихорадки;
- рожеподобная эритема на коже;
- наличие ССЛ среди родственников 1-й линии родства.

Интерпретация: определенный диагноз ССЛ требует наличия 2 больших или 1 большого + 2 малых критериев. Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критериев.

Среди клинически доступных и часто используемых критериев указываются и критерии A. Livneh и соавт. 1997 г. [7]:

Большие критерии:

Типичные атаки: 1. Перитонит (генерализованный). 2. Плеврит (односторонний) или перикардит. 3. Моноартрит (коленного, тазобедренного, голеностопного суставов).

Малые критерии:

1 – 3. Неполная атака с вовлечением ≥ 1 из следующих локализаций: живот, грудная клетка, сустав, нагрузочная боль в ногах, хороший ответ на терапию колхицином.

Поддерживающие критерии:

1. Наличие случаев FMF в семейном анамнезе.

2. Принадлежность к соответствующей этнической группе.

3. Возраст начала заболевания до 20 лет.

4 – 9. Характеристика атаки:

5. Тяжелая, приковывающая к постели.

6. Спонтанное разрешение атаки.

7. Наличие бессимптомных промежутков.

8. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, сывороточный амилоид А и/или фибриноген.

9. Эпизоды протеинурии / гематурии.

10. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса.

11. Кровнородственный брак родителей.

Для постановки диагноза необходимо соответствие ≥ 1 большим критериям, или ≥ 2 малым критериям, или 1 большому + ≥ 5 поддерживающим критериям, или 1 малому + ≥ 4 поддерживающим критериям из числа первых 5.

В приведённом случае пациент А, принадлежащий к соответствующей этнической группе, имел классические клинические проявления периодической болезни в виде большого критерия — рецидивирующего асептического перитонита с лихорадкой, который спонтанно разрешался при отсутствии объяснений этой клиники другими патологическими процессами. В настоящее время пациент начал прием колхицина, положительный ответ на который в виде урежения атак и уменьшения их выраженности также является подтверждающим критерием заболевания. В литературе указывается на возможность развития микрогематурии и протеинурии $\geq 0,5$ г/сут во время приступа FMF, но стойкая протеинурия у больного с высокой степенью вероятности указывает на развитие амилоидоза почек [8]. Следовательно, пациент нуждается в наблюдении терапевтом, информированным о данном заболевании и возможных осложнениях.

Случай 2. Пациентка Н., 36 лет, армянка по национальности, с 11-летнего возраста в основном на фоне месячных отмечала появление болей в животе и «скованности» (спазм мышц брюшной стенки), которые начинаются из подреберья с одной стороны, распространяются вниз живота и далее на 2 – 3-й день поднимаются вверх до противоположной реберной

дуги. Месячные минимизируются. На фоне этих болей всегда возникает озноб и повышение температуры, купирующейся нимесилом, температура снижается с выраженной потливостью, однако боли проходят только через 4 – 5 дней. Пациентка очень красочно описывает болевые ощущения в животе: «болит каждая мышца — живот как большой синяк, к нему невозможно притронуться». С 25-летнего возраста принимала колхицин 1 мг в сутки, отмечала некоторое улучшение, но далее наступила беременность, во время которой никаких препаратов не принимала, чувствовала себя хорошо, приступы не возобновлялись на фоне беременности и кормления грудью. После вторых родов через 6 месяцев вновь появились типичные боли в животе, повторный прием колхицина в течение 1 года существенного улучшения не вызвал, поэтому она прекратила приём препарата. По совету родственников и знакомых принимала отвары имбиря, что приносило некоторое облегчение, уменьшая выраженность болевых ощущений. На момент осмотра пациентка имеет излишний вес (ИМТ 31,6 кг/м²) и отмечает, что коррекция питания со снижением её общей калорийности и доли жирной пищи сопровождается некоторым уменьшением выраженности болевых проявлений и урежением частоты приступов. На фоне приступов отмечала появление высыпаний по типу акне на коже подбородка и спины (в большей степени связывает эти изменения с приёмом сладостей). Неоднократно обследовалась в гастроэнтерологическом отделении краевой больницы, достоверных значимых изменений в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не выявлено. Вне приступа лабораторные показатели в норме, во время приступа лабораторные исследования не проводились.

Интересен семейный анамнез пациентки. У старшего брата, который проживает в Москве, также отмечаются ежемесячные приступы болей в животе, но от предложенного обследования он пока еще воздерживается. У среднего брата во время службы в армии дважды проводилось оперативное лечение в связи с наличием приступов болей в животе с признаками кишечной непроходимости. После оперативного вмешательства приступы не повторялись уже на протяжении 18 лет. У 16-летней племянницы нашей пациентки (дочь среднего брата) в 13 лет с началом месячных появились типичные приступы болей в животе, в настоящее время запланирована госпитализация в детскую краевую больницу, предполагается генетическое обследование.

Выписка истории болезни пациентки Н. вместе с «сухой каплей крови» была также направ-

лена в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. ак. Н.П. Бочкова». В результате секвенирования всего 10 экзона гена MEFV, в котором локализовано 90% мутаций, регистрируемых при «периодической болезни», обнаружен патогенный вариант с.2080A >G (p.Met694Val; p.M694V) в гомозиготном состоянии. Диагноз «Периодическая болезнь» молекулярно-генетическими методами подтверждён, клиническая картина также соответствует обоим вариантам предлагаемых критериев.

Обсуждение

В клиническом примере 2 генетические исследования выявили одну из самых распространенных мутаций гена MEFV (M694V) с заменой валина на метионин в 694 положении. По данным эпидемиологических исследований, установлено, что подобные мутации наиболее часто обнаруживают у носителей из числа североафриканских евреев и реже — среди иракских евреев, армян, арабов и турков. Считают, что все эти люди имели одного общего предка [9].

Патогенез клинических проявлений приступов ПБ связывают с развитием асептического воспаления, опосредованного фагоцитарной активностью нейтрофилов, отражающих систему врожденного иммунитета. Ген MEFV продуцирует белок пирин, его также называют «маренострин» от латинского *Mare Nostrum* (Средиземное море). В норме пирин тормозит дегрануляцию нейтрофилов и угнетает их адгезивные свойства, что ослабляет чрезмерную реакцию иммунной системы. У пациентов с точечными дефектами гена MEFV (при замене отдельных аминокислот) нарушается структура пирина и, соответственно, изменяется его функция контроля активности воспалительного ответа с гиперпродукцией ИЛ-1 β (интерлейкин 1-бетта), что ведет к развитию воспаления [10, 11]. Рассматривается и стимуляция ИЛ-1 опосредованного воспаления через нарушение активности «пириновой инфламасомы» (супрамолекулярного комплекса), участвующей в реакциях прокаспазы-1, стимулируется активность системы ИЛ-1 β и других про- и противовоспалительных цитокинов (ИФН γ , мРНК, ИЛ-6 и ИЛ-8 в циркулирующих лейкоцитах), что определяет наличие субклинического воспаления с возможным формированием системного амилоидоза [12, 13, 14].

Основой лечения ПБ считают применение колхицина, который внедрен в лечебную практику с 1972 г. и значительно улучшает качество жизни и прогноз у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, достоверно снижая вероятность развития амилоидоза [15, 16].

Суточная доза колхицина колеблется в зависимости от возраста, но превышение 2 мг/сутки считается нерациональным. Симптоматический антипиретический эффект могут оказывать нестероидные противовоспалительные препараты [17], которые использует наша пациентка. Вместе с тем, во втором описанном случае мы встретились со вторичной неэффективностью колхицина, что стало причиной отказа больной от его дальнейшего применения. В настоящее время разработаны новые генно-инженерные лекарственные препараты, включая и блокаторы ИЛ-1 β , на которые возлагаются большие надежды в плане не только коррекции клинических проявлений ПБ, но и профилактики формирования амилоидоза [18, 19]. Пациентка из второго случая пока воздерживается от обсуждения вопроса применения препаратов генноинженерного ряда.

Случай 3. Пациентка М., 36 лет, армянка по национальности. Наблюдается сотрудниками кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в течение 15 лет в связи с периодическими болями и припуханием голеностопных, лучезапястных суставов, особенно после физических нагрузок. При первичном обследовании ей был задан вопрос о наличии периодической болезни у родственников и вообще о её знании о периодической или «армянской болезни», что вызвало у нее крайнее удивление. В этом плане ответы больной на вопросы о состоянии других органов не позволили продолжить обследование в направлении генетического исследования. В связи с наличием у пациентки клинически выраженного синдрома гипермобильности суставов и связи суставных жалоб с физическими нагрузками (занятие фитнес-тренировками) рекомендовались профилактические воздействия с использованием ортезов, исключение упражнений на растяжение, применение хондропротективных препаратов. Пациентка появлялась с периодичностью 3 – 5 лет и только с жалобами на суставной синдром. Во время последней консультации 3 года назад удалось установить, что у уже повзрослевшей пациентки имеются проблемы с желудочно-кишечным трактом в виде периодически возникающих болей, по поводу которых неоднократно обследуется у гастроэнтеролога. После многочисленных обследований гастроэнтеролог рекомендовал генетическое обследование на наличие лактозной непереносимости, а мы рекомендовали генетическое обследование на наличие ПБ. Перечисленные исследования были выполнены через 1,5 года, причём установлен гомозиготный дефект в гене MCM6 (-13910 C>T в гене LCT. Генотип CC, связанный с низкой активностью лактазы, ассоциирован с непереноси-

мостью лактозы, что определяет повышенный риск развития клинических симптомов лактазной недостаточности при употреблении молока и неферментированных молочных продуктов). Одновременно в лаборатории HELIX выявлена мутация pM694V (pMet694Val; rs61752717) гена MEFV в гетерозиготном состоянии. Будучи в Армении по семейным делам, пациентка обратилась для консультации к специалисту по периодической болезни, который с учётом клиники и имеющихся генетических исследований подтвердил диагноз ПБ. Даны рекомендации по применению колхицина. В настоящее время пациентка М. в течение месяца использует безлактозную диету, принимает колхицин и ведет дневник наблюдения.

Обсуждение

Безусловно в третьем случае ещё рано говорить об эффективности проводимой терапии, однако вопросы в отношении диагноза остаются открытыми. Во-первых, можно ли суставной синдром расценивать как проявление периодической болезни или рецидивирующие реактивные синовиты возникают в связи с гипермобильным синдромом? Во-вторых, можно ли с достоверностью устанавливать диагноз ПБ в случае гетерозиготного дефекта гена MEFV или клиника болей в животе связана с достоверным (генетически подтвержденным) дефектом в гене MCM6⁺ — непереносимостью лактозы? Мы надеемся, что дальнейшее наблюдение за паци-

енткой, а возможно, и дополнительный поиск наличия генетических дефектов в других экзонах гена MEFV позволят разрешить эти вопросы и профилактировать формирование осложнений в виде амилоидного поражения внутренних органов [20, 21, 22].

Выводы

Представленные описания трёх клинических случаев подтверждают наличие взрослых пациентов с недиагностированной периодической болезнью в Краснодарском крае, а вероятно и во всем ЮФО. Необходима популяризация современных данных о клинических вариантах течения периодической болезни, возможностях генетической идентификации разных типов дефектов и арсенале терапевтических воздействий. Общение с пациентами даже с уже установленным диагнозом выявило у них большую потребность в общении с другими больными этой патологией и регулярном консультировании врача, имеющего знания в вопросах ведения данной патологии. В указанном аспекте важно создание региональных «пациентских» организаций, курируемых врачами, которые могли бы ответить на вопросы пациентов о их состоянии и необходимых обследованиях их родственников.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80539-5
2. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow J.E., Prosen L, B.S., Dean M et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13. DOI: 10.1056/NEJM199206043262301.
3. Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L, Shen Y, Holman K, Helling S, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):451-61. PMID: 8328461
4. Levy EN, Shen Y, Kupelian A, Kruglyak L, Aksentijevich I, Pras E, et al. Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246. *Am J Hum Genet*. 1996;58(3):523-34. PMID: 8644712
5. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-20. DOI: 10.1002/art.23475
6. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53. DOI: 10.1016/0002-9343(67)90167-2
7. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85. DOI: 10.1002/art.1780401023
8. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004;75(2):92-9. PMID: 15481697.
9. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):586-99. DOI: 10.1097/bor.0000174210.78449.6b
10. Repa A, Bertsias GK, Petraki E, Choulaki C, Vassou D, Kambas K, et al. Dysregulated production of interleukin-1 β upon activation of the NLRP3 inflammasome in patients with familial Mediterranean fever. *Hum Immunol*. 2015;76(7):488-95. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.007
11. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):455-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202580
12. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan ZhA, Tatyana MV, Khachatryan ZA, Hakobyan GS, et al. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem*. 2008;41(10-11):920-2. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.03.017
13. Ibrahim JN, Chouery E, Lecron JC, Mégarbané A, Medlej-Hashim M. Study of the association of IL-1 β and IL-1RA gene

- polymorphisms with occurrence and severity of Familial Mediterranean fever. *Eur J Med Genet*. 2015;58(12):668-73. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.11.007
14. Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, et al. Dysregulated mature IL-1 β production in familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):660-5. DOI: 10.1093/rheumatology/keu359
15. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А., Рамеева А.С., Козловская Л.В. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. *Клиницист* 2008;2:6–15. eLIBRARY ID: 14310188
16. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Ak-sentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001;98(3):851-9. DOI: 10.1182/blood.v98.3.851
17. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449–54. DOI: 10.1007/s00431-003-1223-x.
18. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):59-64. eLIBRARY ID: 35649678
19. Metyas S., Arkfeld D.G., Forrester D.M., Ehresmann G.R. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheum* 2004;10:134–7. DOI: 10.1097/01.rhu.0000128856.13595.eb
20. Айвазян А.А. *Периодическая болезнь*. Ереван, 1982.
21. Пепоян А.З., Арутюнян Н., Григорян А., Цатурян В.В., Манвелян А.М., Диланян Е. и др. Некоторые клинические характеристики крови у больных семейной средиземноморской лихорадкой армянской популяции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;6:46-47. eLIBRARY ID: 23797654
22. Щаднева С.И., Устинова Е.Е., Белозерцева Л.В., Горбунов В.В., Курбатова Н.С. Случай поздней диагностики периодической болезни, осложненной АА-амилоидозом. *Клиницист*. 2018;12(2):37-42. DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-37-42

Информация об авторах

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

Бочарникова Марина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8999-6331. E-mail: m.bocharnikova@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

Marina I. Bocharnikova, Cand. Sci. (Med), Associated Prof, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8999-6331. E-mail: m.bocharnikova@mail.ru

Получено / Received: 07.05.2021

Принято к печати / Accepted: 02.06.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-100-103

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА

Е.А. Бурцева, И.В. Снежко, Г.Ю. Нагорная, Ю.В. Шатохин

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

Наследственный сфероцитоз (НС) — наследственная гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования. Течение НС варьирует по клиническим проявлениям от бессимптомного до тяжёлого с массивным гемолизом — гемолитическим кризом. Умеренно выраженный гемолиз при НС труден для диагностики, так как у пациентов может быть нормальный гемоглобин и содержание билирубина в сыворотке крови в пределах возрастной нормы. Диагностика заболевания, особенно у пожилых пациентов, представляет определенные трудности, так как НС, как правило, ассоциируют с молодым возрастом пациентов. Важная роль принадлежит знанию семейного анамнеза и комплексному обследованию пациентов, позволяющим исключить другие причины гемолиза. Приводится клиническое наблюдение НС, впервые диагностированной у пациента пожилого возраста.

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, клиническое наблюдение, гемолиз, анемия, спленомегалия, желтуха, семейный анамнез

Для цитирования: Бурцева Е.А., Снежко И.В., Нагорная Г.Ю., Шатохин Ю.В. Клиническое наблюдение наследственного сфероцитоза у пожилого пациента. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):100-103. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-100-103

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

A CLINICAL OBSERVATION OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS IN AN ELDERLY PATIENT

Е.А. Burtseva, I.V. Snezhko, G.Yu. Nagornaya, Yu.V. Shatokhin

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

Hereditary spherocytosis (NS) is hereditary hemolytic anemia due to a defect in the erythrocyte membrane, leading to a characteristic change in the shape of erythrocytes (spherocytes), which is heterogeneous in terms of the severity of clinical manifestations, defects in membrane proteins and the type of inheritance. The clinical course of NS varies in severity from asymptomatic to severe with massive hemolysis. Moderate NS is difficult to diagnose, since patients may have normal hemoglobin and serum bilirubin levels within the age range. Diagnosis of the disease in elderly patients presents certain difficulties, since NS, as a rule, is associated with the young age of patients. An important role belongs to the knowledge of the family history and a comprehensive examination, which makes it possible to exclude other causes of hemolysis. A clinical observation of NS in an elderly patient is presented.

Keywords: hereditary spherocytosis, a clinical observation, hemolysis, anaemia, jaundice, splenomegaly, the family history

For citation: Burtseva E.A., Snezhko I.V., Nagornaya G.Yu., Shatokhin Yu.V. A clinical observation of hereditary spherocytosis in an elderly patient. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):100-103. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-100-103

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

Гемолитические анемии с преимущественным разрушением эритроцитов в селезёнке характеризуются укорочением продолжительности жизни эритроцитов за счёт интенсивного и избыточного их разрушения в селезёнке, приводящего к значимому повышению уровня непрямого били-

рубина в крови. Для установления диагноза в первую очередь необходимо выявить и подтвердить наличие гемолиза на основании клинических признаков, таких как желтушность кожи и склер глаз, потемнение мочи, гепатоспленомегалия, и лабораторных признаков гемолиза (гипербилиру-

бинемия в крови и повышение уробилина в моче, ретикулоцитоз и гиперплазия костного мозга с расширением эритроидного ростка кроветворения, связанные с компенсаторной гиперпродукцией эритроцитов) [1].

Гемолитические анемии можно разделить на две основные группы — наследственные (врождённые) и приобретённые. Все наследственные гемолитические анемии подразделяются на следующие группы: мембранопатии эритроцитов (обусловлены дефектами в структуре мембран клеток — микросфероцитоз, овалоцитоз, акантоцитоз и т.д.), энзимопатии (связанные с нехваткой какого-либо внутриклеточного эритроцитарного фермента: дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и т.д.) и гемоглобинопатии (нарушения структуры гемоглобина: серповидно-клеточная анемия, талассемия и т.д.) [2].

Наследственный микросфероцитоз впервые был описан в 1900 г. немецким терапевтом Оскаром Минковским, а в последующем более подробно — французским терапевтом Анатолем Шоффаром. Распространённость данного заболевания составляет 1 случай на 5000 населения, наиболее часто встречается у жителей Северной Европы. Врождённая микросфероцитарная гемолитическая анемия представляет собой семейное заболевание, наследуемое преимущественно по аутосомно-доминантному типу. В основе заболевания лежит генетический дефект белка мембраны эритроцитов, в результате чего повышается её проницаемость для ионов натрия, что приводит к набуханию эритроцитов, нарушению способности эритроцитов деформироваться, отщеплению части их поверхности макрофагами селезенки, что приводит к значительному укорочению продолжительности жизни и избыточному разрушению зрелых эритроцитов. Клиническая картина этой патологии характеризуется проявлениями гемолитического синдрома: желтухой, спленомегалией, анемией.

Уровень гипербилирубинемии у больных сфероцитозом зависит от тяжести заболевания и периода исследования больного. Вне гемолитических кризов содержание свободного или непрямого билирубина может колебаться от нормальных цифр до 57 – 76 ммоль/л, а в период криза оно сильно повышается и достигает уровня 200 – 300 ммоль/л. Степень гипербилирубинемии связана не только с интенсивностью распада эритроцитов, но и со скоростью образования билирубина-диглюкуронида из свободного билирубина в печёночных клетках. При нормальном функциональном состоянии печени и сравнительно небольшом увеличении распада эритроцитов содержание билирубина у больных сфероцитозом вне криза может быть нормальным. Естественно,

что уровень и тип билирубина изменяются при осложнении сфероцитоза обтурационной желтухой, связанной с желчнокаменной болезнью, которая развивается вследствие избытка билирубина, увеличивающего вязкость желчи. При этом начинает превалировать фракция связанного (прямого) билирубина над непрямой (несвязанной). В этих случаях содержание билирубина повышается иногда до гигантских цифр. Как правило, в моче у больных сфероцитозом билирубин не обнаруживается, но при обтурации желчных путей конкрементами бывает билирубинурия. Содержание уробилина в моче, как и при других формах гемолитической анемии, может быть повышенным. Однако у ряда больных реакция на уробилин может оказаться отрицательной, так как его содержание в моче зависит в первую очередь от функционального состояния печени. Нормальная печень в состоянии освободить плазму от значительного количества уробилина [3].

Выраженность анемического синдрома может быть различной; часто наблюдается умеренное снижение гемоглобина в крови. При клинически компенсированном гемолизе активной терапии обычно не требуется. В случае тяжёлого течения эффективна спленэктомия. Длительно протекающий гемолиз приводит к дефициту витаминов, участвующих в эритропоэзе, в первую очередь фолатов; назначается заместительная терапия препаратами фолиевой кислоты, а при признаках дефицита витамина В₁₂, железа – цианокобаламин и препараты железа [1].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент В., 64 года, обратился к гематологу клиники Ростовского государственного медицинского университета 8 февраля 2021 г. по рекомендации хирургов, у которых наблюдался с диагнозом «Желчнокаменная болезнь, хронический калькулёзный холецистит, осложнённый холедохолитиазом, механической желтухой, вторичным смешанным гепатитом». Больному планировалось выполнение холецистэктомии.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на периодические боли в правом подреберье и эпигастриальной области, желтушность кожи и видимых слизистых. Со слов больного, заболел в конце января 2021 г., когда появились жалобы на тошноту, рвоту, выраженный болевой синдром в правом подреберье и подложечной области.

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости (от 27.01.2021), имели место желчнокаменная болезнь, хронический калькулёзный холецистит в стадии обострения; начальные проявления билиарной гипертензии; МР-признаки дополнительного включения в дистальных отделах холедоха; диффузные изменения паренхимы печени; единичные образования в печени (необходимо дифференцировать

кисты и гемангиомы); спленомегалия (размеры не указаны). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) от 3.02.2021, размеры селезёнки составили 155 × 50 мм. Уровень общего билирубина в крови от 28.01.2021 г. (за 10 дней до консультации гематолога) составил 242,9 мкмоль/л.

04.02.2021 пациенту была выполнена эндоскопическая гастродуоденоскопия, ретроградная панкреатохолангиография, эндоскопическая папиллотомия, литоэкстракция. На фоне проведённого вмешательства самочувствие пациента улучшилось: уменьшились боли в правом подреберье, полностью регрессировали тошнота и рвота. Однако, по данным лабораторных показателей от 5.02.2021, уменьшения гипербилирубинемии не было зафиксировано; общий билирубин составил 246 мкмоль/л, преимущественно за счёт непрямой фракции (226 мкмоль/л).

По данным общего анализа крови от 5.02.2021 г., отмечалась анемия лёгкой степени тяжести (гемоглобин 96 г/л, эритроциты $2,66 \times 10^{12}/л$), остальные показатели общего анализа крови соответствовали нормальным значениям: лейкоциты $4,25 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула — норма, СОЭ — 3 мм/час, тромбоциты — $180 \times 10^9/л$.

При опросе пациента гематологом удалось выяснить, что желтушность кожи и слизистых он отмечает последние 30 лет. Такая же клиническая картина, со слов больного, была у его матери и родного брата. При изучении медицинской документации (по данным общего анализа крови в динамике за последние несколько лет) периодически фиксировалась анемия лёгкой степени; по данным биохимического исследования в течение последних лет - повышение уровня билирубина до 100 – 200 мкмоль/л преимущественно за счёт непрямой фракции. Уровень ретикулоцитов не определялся; за консультацией гематолога пациент не обращался.

При объективном осмотре обращали на себя внимание интенсивная иктеричность кожи и слизистых оболочек; умеренная спленомегалия (+3 см ниже реберной дуги); положительные пузырьные симптомы (Ортнера, Мерфи); симптом Щёткина-Блюмберга — отрицательный. В остальном соматический статус — без значимой патологии.

Учитывая данные лабораторной диагностики (анемия, гипербилирубинемия), данные объективного осмотра (иктеричность кожных покровов и видимых слизистых, спленомегалия), был поставлен предварительный диагноз «Гемолитическая анемия».

При дообследовании было выявлено повышение количества ретикулоцитов до 68%; сохраняющаяся анемия лёгкой степени (гемоглобин 101 г/л, эритроциты $2,84 \times 10^{12}/л$); анизоцитоз; повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 541 Ед/л; сохраняющаяся гипербилирубинемия

(170,5 мкмоль/л), преимущественно за счёт непрямой фракции. По данным общего клинического анализа мочи - цвет тёмно-янтарный, увеличено содержание уробилиногена (>8 мг/100 мл) и билирубина (2,0 мг/100 мл).

Совокупность вышеперечисленных данных подтверждала предполагаемый диагноз гемолитической анемии. Учитывая семейный анамнез, было высказано предположение о наследственной гемолитической анемии.

Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии выполнена прямая проба Кумбса, двукратно (10.02 и 19.02.2021), так как встречается ложноотрицательный результат проб на высоте гемолиза. Прямая проба Кумбса была отрицательной.

Учитывая наличие у пациента Кумбс-негативной гемолитической анемии, повышение уровня ЛДГ, для исключения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) было выполнено иммунофенотипирование клеток периферической крови на наличие клона ПНГ. В результате указанного иммунологического исследования среди эритроцитов и лейкоцитов (гранулоцитов и моноцитов) клон ПНГ не выявлен.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза¹, диагностическими критериями НС являются клинические данные (анемия, желтуха и спленомегалия) и признаки гемолиза (повышение билирубина, ЛДГ и ретикулоцитоз) при наличии семейного анамнеза. На основании данных семейного анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований (анемия, желтуха, спленомегалия, ретикулоцитоз, повышение ЛДГ) был сформулирован предположительный диагноз — «Наследственная гемолитическая анемия с внутриклеточным механизмом гемолиза — наследственный микросфероцитоз».

В качестве подтверждающих тестов из доступных в клинике было использовано определение осмотической резистентности эритроцитов и эритроцитометрия. Осмотическая резистентность эритроцитов составила: минимальная — 0.46% NaCl (нормальные значения 0,48 – 0,46); максимальная — 0.3% NaCl (0,34 - 0,32). Согласно клиническим рекомендациям, для НС в типичных случаях характерна сниженная осмотическая резистентность эритроцитов; однако в 10 – 20% может встречаться нормальная осмотическая резистентность, и это не исключает диагноз НС. Кроме того, осмотическая резистентность может быть нормальной при сочетании с дефицитом железа, обтурационной желтухой, при увеличении количества ретикулоцитов. Учитывая, что у пациента наблюдались указанные явления, полученный

¹ Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза. [Электронный ресурс] <http://nodgo.org>

результат нормальной осмотической резистентности не исключал диагноз НС.

Более информативной в данном случае оказалась эритроцитометрия: средний диаметр эритроцитов составил 7,02 мкм (в норме составляет от 7,6 мкм), а индекс сферичности — 3,05 (в норме более 3,5). Снижение этих показателей, согласно клиническим рекомендациям, подтверждает диагноз НС.

Специфической медикаментозной терапии для данной патологии не существует. Больному были проведены: дезинтоксикационная терапия; внутривенные инфузии цианкобаламина и прием фолиевой кислоты (5 мг в сутки); коррекция сопутствующей патологии (по поводу обострения хронического холецистита по согласованию с хирургами были назначены антибиотики и спазмолитики).

На фоне проведенной медикаментозной терапии состояние пациента значительно улучшилось: практически полностью регрессировала иктеричность кожи и слизистых; по данным лабораторных показателей от 1.03.2021, было достигнуто снижение уровня билирубина до 31,9 мкмоль/л, ЛДГ — до 240 Ед/л; в общем анализе крови уровень гемоглобина повысился до 115 г/л, эритроцитов — до $3,66 \times 10^{12}/л$, а содержание ретикулоцитов снизилось до 5%, что в совокупности свидетельствовало о значительном уменьшении интенсивности гемолиза.

По данным семейного анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований (анемия, желтуха, спленомегалия) на момент обращения, результатов дообследования (ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, микроцитоз по данным эритроцитометрии) выставлен клинический диагноз «Наследственная гемолитическая анемия, наследственный микросфероцитоз, лёгкая степень тяжести». Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии; в последующем хирургами ему была выполнена эндоскопическая холецистэктомия.

Примечательным в данном случае является поздняя диагностика наследственной патологии у этого пациента. Диагноз микросфероцитарной гемолитической анемии не был распознан у его матери и брата. Со слов больного, указанные его родственники умерли от желтухи (мать в возрасте 52 лет, брат — в возрасте 42 лет). По данным литературы, в большинстве случаев НС диагностируется в детском и подростковом возрасте, однако умеренно выраженный сфероцитоз труден для диагностики, и диагноз может быть установлен и во взрослом возрасте, даже на седьмом-девятом десятилетии жизни, потому что НС не всегда рассматривается как причина образования камней в желчном пузыре и спленомегалии. По мнению А.И. Воробьева, во всех случаях желтухи с увеличением размеров селезёнки необходимо тщательное обследование больного независимо от содержания гемоглобина в крови [3].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: Литтерра, 2021.
2. Рукавицын О.А. (ред.) Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед; 2005.

Информация об авторах

Бурцева Елизавета Алексеевна, врач гематологического отделения клиники, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3115-5991; e-mail: liziuk_burtseva@mail.ru.

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

Нагорная Галина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2074-777X; e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

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

Information about the authors

Elizaveta A. Burtseva, a doctor of hematology section in clinic of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3115-5991; e-mail: liziuk_burtseva@mail.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of hematology and transfusiology (with course of laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Galina Yu. Nagornaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of hematology and transfusiology (with course of laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2074-777X; e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Yuriy V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of hematology and transfusiology (with course of laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Получено / Received: 27.04.2021

Принято к печати / Accepted: 20.05.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-104-110

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPEROR-REDUCED — ИНСТРУМЕНТ УЛУЧШЕНИЯ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА.

РЕЗОЛЮЦИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

М.М. Батюшин¹, А.А. Вачугова², С.Р. Гиляревский³, И.С. Джериева¹, Н.А. Закарьяева⁴, М.В. Зыков⁵, В.В. Иваненко⁶, У.С. Исаева⁷, С.Г. Канорский⁸, М.А. Киселева⁹, И.М. Курбанова¹⁰, Ю.М. Лопатин², С.В. Недогода², Г.А. Санеева¹¹, Е.С. Славицкая¹², Е.Л. Хадарцева¹³

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

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУ РД «Республиканский диагностический центр», Махачкала, Россия

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сочи, Россия

⁶ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия

⁷ГБУ «Республиканский эндокринологический диспансер», Грозный, Россия

⁸ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁹ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Астрахань, Россия

¹⁰ГБУ РД «Республиканский кардиологический диспансер», Махачкала, Россия

¹¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

¹²ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер», Ставрополь, Россия

¹³ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр», Беслан, Россия

На состоявшемся 3 октября 2020 г. онлайн-совещании экспертов Южного федерального округа были рассмотрены итоги международного многоцентрового исследования EMPEROR-Reduced, принят ряд предложений и рекомендаций в отношении дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина, его применения в клинической практике у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-Reduced

Для цитирования: Батюшин М.М., Вачугова А.А., Гиляревский С.Р., Джериева И.С., Закарьяева Н.А., Зыков М.В., Иваненко В.В., Исаева У.С., Канорский С.Г., Киселева М.А., Курбанова И.М., Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Санеева Г.А., Славицкая Е.С., Хадарцева Е.Л. Результаты исследования EMPEROR-Reduced — инструмент улучшения оказания помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция регионального научного совещания экспертов Южного федерального округа. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(2):104-110. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-104-110

Контактное лицо: Михаил Михайлович Батюшин, batjushin-m@rambler.ru

FINDINGS FROM THE EMPEROR-REDUCED STUDY ARE A TOOL TO IMPROVE CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION.

RESOLUTION OF THE REGIONAL SCIENTIFIC MEETING OF EXPERTS OF THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT

M.M. Batyushin¹, A.A. Vachugova², S.R. Gilyarevskiy³, I.S. Dzherieva¹, N.A. Zakaryaeva⁴, M.V. Zykov⁵, Ivanenko V.V.⁶, U.S. Isaeva⁷, S.G. Kanorskiy⁸, M.A. Kiseleva⁹, I.M. Kurbanova¹⁰, Lopatin Y.M.², S.V. Nedogoda², G.A. Saneeva¹¹, E.S. Slavickaya¹², E.L. Khadartceva¹³

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

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³Russian Federation Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Republic diagnostic center, Makhachkala, Russia

⁵Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sochi, Russia

⁶Volgograd regional clinical cardiological center, Volgograd, Russia

⁷Republic endocrinological dispensary, Groznyi, Russia

⁸Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁹Regional cardiology dispensary, Astrakhan, Russia

¹⁰Republic cardiological ambulatory, Makhachkala, Russia

¹¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

¹²Regional endocrinological dispensary, Stavropol, Russia

¹³NorthCaucasian multidisciplinary medical center, Beslan, Russia

At online scientific expert meeting of the South region held on October 3, 2020, the results of the international multicenter study EMPEROR-Reduced were discussed. Number of proposals and recommendations were adopted for the further study of the cardiovascular and renal effects of empagliflozin, its use in clinical practice in patients with chronic heart failure.

Key words: empagliflozin, chronic heart failure, cardiovascular death, chronic kidney disease, EMPEROR-Reduced trial

For citation: Batyushin M.M., Vachugova A.A., Gilyarevskiy S.R., Dzherieva I.S., Zakaryaeva N.A., Zykov M.V., Ivanenko V.V., Isaeva U.S., Kanorskiy S.G., Kiseleva M.A., Kurbanova I.M., Lopatin Y.M., Nedogoda S.V., Saneeva G.A., Slavickaya E.S., Khadartceva E.L. Findings from the EMPEROR-Reduced study are a tool to improve care for patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of the Regional Scientific Meeting of Experts of the Southern Federal District. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):104-110. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-104-110

Corresponding author: Mikhail M. Batyushin, batjushin-m@rambler.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как одно из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений является важнейшей причиной смерти и повторных госпитализаций больных и тяжёлым бременем для системы здравоохранения [1, 2]. Распространённость ХСН II-IV функциональных классов по классификации NYHA в Российской Федерации неуклонно растёт, и, по результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА –

ХСН, количество таких пациентов достигало 15 млн человек [3]. Больные с сердечной недостаточностью часто испытывают одышку и усталость, что снижает их работоспособность и качество жизни. У пациентов с данной патологией во многих случаях имеется нарушение функции почек, существенно ухудшающее прогноз [4]. Декомпенсация ХСН часто приводит к смертельному исходу, что объясняет её значительную роль в ряду социально-экономических проблем государства. Замед-

ление прогрессирования ХСН, предупреждение её декомпенсации — одна из главных задач современного кардиологического сообщества, приоритетная для медицины в целом. Однако в настоящее время, несмотря на наличие широкого выбора лекарственных средств лечения ХСН, её прогноз остается по-прежнему неблагоприятным.

Одним из классов препаратов, которые способны влиять на течение и прогноз сердечной недостаточности, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 типа (иНГЛТ-2). Первым рандомизированным исследованием, в котором были убедительно продемонстрированы такие их эффекты у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе оказался крупный проект EMPA-REGOUTCOME. Применявшийся в нём иНГЛТ-2 эмпаглифлозин снижал частоту событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт или нефатальный инсульт) на 14% ($p = 0,04$), сердечно-сосудистой смерти на 38% ($p < 0,001$), смерти от всех причин на 32% ($p < 0,001$), а также частоты госпитализаций по поводу ХСН на 35% ($p = 0,002$) [5]. Результаты данного исследования послужили отправной точкой для изменения парадигмы лечения больных СД 2 типа и предпочтения раннего выбора терапии, снижающей риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

За последние годы проведено несколько исследований, посвящённых оценке сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа, установивших неоднородность влияния отдельных препаратов на частоту сердечно-сосудистой смерти, почечных исходов. Это дало возможность обсуждать особенности фармакодинамического профиля каждого представителя этого класса и эмпаглифлозина в частности. Кардиоренальные эффекты иНГЛТ-2 нельзя объяснить только глюкозоснижающим действием, так как препараты с большей антигипергликемической эффективностью не демонстрируют подобного действия [6]. Указанные наблюдения способствовали формированию гипотезы о том, что иНГЛТ-2 могут оказывать кардиопротективное и нефропротективное действие независимо от причины поражения сердца или почек как при наличии, так и при отсутствии СД [6].

Первая проверка этой гипотезы успешно осуществилась в рандомизированном исследовании DAPA-HF [7]. Авторы работы про-

демонстрировали, что включение в терапию больных с ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) (менее 40%) иНГЛТ-2 дапаглифлозина обеспечило снижение частоты событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% ($p < 0,0001$) у пациентов с ХСН независимо от наличия СД.

В 2020 г. на Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты исследования EMPEROR-Reduced [8], которые стали важнейшим аргументом для принятия решения о включении иНГЛТ-2 в схему лечения больных с ХСН независимо от наличия / отсутствия СД 2 типа.

Исследование EMPEROR-Reduced — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое включало 3730 пациентов с СНнФВ, 1863 из которых получали эмпаглифлозин, 1867 пациентов — плацебо в дополнение к стандартной терапии [8]. Средняя длительность терапии — 16 месяцев. Важно отметить, что исследователи заранее запланировали включение в работу пациентов с фракцией левого желудочка менее 30%, а критерием исключения являлась расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 20 мл/мин/1,73 м². В результате в исследовании участвовали пациенты со средним возрастом 67 лет, 24% из них — женщины, 75% — с ХСН II, 24% — III и менее 1% — IV функционального класса по классификации NYHA. У половины пациентов в анамнезе был СД, 73% имели фракцию выброса левого желудочка 30% или менее, 79% — уровень NT-proBNP не менее 1000 пг/мл, 48% — рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², и почти 20% больных получали сакубитрил / валсартан.

Исследование EMPEROR-Reduced у пациентов с ХСН достигло всех запланированных конечных точек со статистически достоверным результатом. Было показано 25%-ное снижение риска первичной комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (относительный риск (ОР) — 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,65 – 0,86; $p < 0,001$), что аналогично данным исследования DAPA-HF. Снижение частоты первичной конечной точки наблюдалось у всех пациентов вне связи с исходной терапией ХСН, включая сакубитрил / валсартан, а также независимо от наличия СД [8]. Вторичной конечной точкой была частота

первичной и повторной госпитализации по причине ХСН. Частота событий по этой точке составляла 13,2% в группе эмпagliфлозина и, напротив, 18,3% в группе плацебо (ОР — 0,70; 95% ДИ — 0,58 – 0,85; $p < 0.001$). Эмпagliфлозин уменьшал риск первой госпитализации по поводу ХСН на 31% по сравнению с плацебо. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти составляло 8% на терапии эмпagliфлозином по сравнению с плацебо (ОР — 0,92; 95% ДИ — 0,75 – 1,12).

Одной из вторичных конечных точек была динамика снижения рСКФ на протяжении исследования. Различие в величине снижения рСКФ в группе эмпagliфлозина по сравнению с плацебо составляло 1,73 мл/мин. в год ($p < 0,001$) в пользу иНГЛТ-2. Терапия эмпagliфлозином у больных с ХСН снижала риск развития комбинированной конечной почечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения рСКФ более 40% от исходной) (ОР — 0,50; 95% ДИ — 0,32 – 0,77).

Несмотря на включение в исследование EMPEROR-Reduced пациентов с более тяжелой дисфункцией левого желудочка по сравнению с участниками DAPA-HF [7], вместе с кардиопротективным и нефропротективным эффектами эмпagliфлозина у пациентов с СНнФВ удалось продемонстрировать благоприятное воздействие препарата на качество жизни пациентов, по данным опросника KCCQ-CSS (изменения на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем на фоне эмпagliфлозина ($5,8 \pm 0,4$) в сравнении с плацебо ($4,1 \pm 0,4$), абсолютное различие — 1,7 (95% ДИ 0,5 – 3,0; $p = 0,0058$) [8].

Частота гипогликемии, ампутации нижних конечностей и переломов костей не различалась между двумя сопоставлявшимися группами, тогда как эти побочные эффекты вызывали озабоченность при использовании других иНГЛТ-2 в исследованиях с участием пациентов с СД 2 типа [9, 10]. Частота неосложнённых генитальных инфекций оказалась выше в группе эмпagliфлозина. В исследовании EMPEROR-Reduced не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза. Проблемы безопасности, учитывая опыт применения других препаратов для лечения сердечной недостаточности (например, гипотония, снижение объёма циркулирующей крови, нарушение функции почек, брадикардия, гиперкалиемия), не являлись актуальными для лечения эмпagliфлозином в исследовании EMPEROR-Reduced.

На научном совещании также были обсуждены вопросы оказания помощи пациентам с ХСН в Южном федеральном округе на примере опыта Астраханской области, где были организованы специализированные кабинеты и локальный регистр пациентов с ХСН. Одним из основных результатов организации системы помощи пациентам с ХСН стало снижение сердечно-сосудистой смертности в этой группе пациентов.

В ходе состоявшейся дискуссии обмена мнениями были обсуждены следующие вопросы:

1. На каком этапе лечения пациентов с СНнФВ включение эмпagliфлозина в терапию будет наиболее оптимальным?

Эксперты отметили, что, по данным исследования EMPEROR-Reduced, применение эмпagliфлозина имеет определённые преимущества по сравнению с традиционными способами лечения ХСН — назначение бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, сакубитрила / валсартана. К этим преимуществам относятся однократный приём препарата в единой рекомендованной дозе, что исключает необходимость титрования, отсутствие существенного влияния на гемодинамику, наличие доказанного нефропротективного действия, благоприятный профиль безопасности. Таким образом, представляется целесообразной наиболее ранняя инициация терапии эмпagliфлозином у пациентов с СНнФВ: на госпитальном этапе — в период стабилизации состояния после декомпенсации ХСН, на амбулаторном этапе — при обращении пациента с ХСН за медицинской помощью к кардиологу, эндокринологу или терапевту.

2. Какой пациент с СНнФВ получит наибольшее преимущество от применения эмпagliфлозина?

В итоге обсуждения результатов исследования EMPEROR-Reduced экспертами предложен фенотип пациентов, для которых является оптимальным добавление эмпagliфлозина в схему лечения: СНнФВ (менее 40%) стабильного течения, независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа, с фоновым лечением блокатором ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) или сакубитрилом / валсартаном, бета-блокатором и антагонистом минералокортикоидных рецепторов, рСКФ более 20 мл/

мин./1,73 м², сопутствующей хронической болезнью почек с альбуминурией или без неё.

Кроме представлений о подходящем фенотипе пациента, важно знать и количество таких больных, которое необходимо пролечить, чтобы получить ожидаемый эффект. Так, например, в исследовании EMPA-REGOUTCOME было показано, что необходимо пролечить эмпаглифлозином 39 пациентов с СД 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение 3 лет, чтобы предотвратить одну сердечно-сосудистую смерть [5]. В исследовании EMPEROR-Reduced было показано, что для предотвращения первой госпитализации по причине сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти необходимо пролечить 19 пациентов с СНнФВ в течение 16 месяцев [8].

3. Как внедрение в клиническую практику эмпаглифлозина у пациентов с СНнФВ может повлиять на систему оказания помощи таким пациентам?

Учитывая описанные выше преимущества эмпаглифлозина как препарата класса иНГЛТ-2, представляется достижимым повысить эффективность существующей терапии ХСН за счёт снижения резидуального риска, сохранить благоприятный профиль безопасности терапии, улучшить приверженность лечению у более широкой популяции пациентов с СНнФВ. При этом потребуются усиление координации деятельности врачей эндокринологов, кардиологов и терапевтов.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было признано следующее:

1. Исследование EMPEROR-Reduced, в котором участвовало 3730 пациентов с ХСН II – IV функциональных классов и фракцией выброса левого желудочка менее 40%, продемонстрировало существенное многофакторное положительное влияние препарата из группы иНГЛТ-2 эмпаглифлозина на риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по

причине сердечной недостаточности, риск снижения функции почек и количество госпитализаций независимо от наличия СД.

2. Субанализ исследования EMPEROR-Reduced показал, что у больных ХСН эмпаглифлозин снижал риск как первой госпитализации, так и повторных по поводу сердечной недостаточности, а также риск госпитализаций с потребностью введения вазопрессоров независимо от наличия СД или фоновой терапии ХСН.

3. У больных ХСН эмпаглифлозин уменьшал темп прогрессирования хронической болезни почек, а также снижал риск развития комбинированной конечной почечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения рСКФ более 40% от исходной).

4. Анализ данных исследования EMPEROR-Reduced в отношении нежелательных явлений показал, что у больных ХСН прием эмпаглифлозина не вызывает существенного увеличения частоты неблагоприятных реакций, за исключением неосложнённых генитальных инфекций.

Результаты исследований EMPEROR-Reduced и DAPA-HF имеют взаимодополняющий характер и достаточны для того, чтобы рекомендовать иНГЛТ-2 в качестве нового стандарта помощи для пациентов с СНнФВ.

По результатам проведённых в ходе совещания научных докладов и дискуссий было принято решение: учитывая данные, полученные в исследовании EMPEROR-Reduced, появилось обоснование расширить список препаратов класса иНГЛТ-2 для лечения СНнФВ. При этом эксперты подчёркивают, что включение препарата эмпаглифлозин в клинические рекомендации и стандарты по лечению ХСН возможно только после регистрации данного показания.

Мероприятие проводилось при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho J, Shah AD, Yu N, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119-1127. doi: 10.1002/ehf.709
2. Jones NR, Roalke AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-1325. doi: 10.1002/ehf.1594
3. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(56):8-164. DOI: 10.18087/cardio.2475
4. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584-603. DOI: 10.1002/ehf.1697

5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
6. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care.* 2020;43(3):508-511. DOI: 10.2337/dci19-0074
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
8. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
10. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e022577. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022577.

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней с основами физиотерапии № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5329-7050. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Вачугова Алла Анатольевна, ассистент кафедры внутренних болезней института НМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. E-mail: avachugova@yandex.ru.

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., проф., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Москва, Россия. ORCID 0000-0003-1765-875X. E-mail: sgilarevsky@gmail.com.

Джериева Ирина Саркисовна, д.м.н., доц., профессор кафедры внутренних болезней №3, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3002-9595. E-mail: dgerieva@yandex.ru.

Закарьяева Нурияханум Атасыевна, заведующая диabetологическим отделением, ГБУ РД «Республиканский диагностический центр», Махачкала, Россия. E-mail: zak-nuriya@yandex.ru.

Зыков Михаил Валерьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сочи, Россия. ORCID 0000-0003-0954-9270. E-mail: mvz83@mail.ru.

Иваненко Виталий Владимирович, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр»; Волгоград, Россия. E-mail: vitiva33@gmail.com.

Исаева Умулкулсум Султановна, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер»; Грозный, Россия. E-mail: endocrin_grozny@mail.ru.

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

Киселева Мария Алексеевна, к.м.н., главный врач, ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер»; Астрахань, Россия. E-mail: kiseleva_m_a@mail.ru.

Курбанова Индира Магомедмуратовна, к.м.н., ГБУ РД «Республиканский кардиологический диспансер», Махачкала, Россия. E-mail: k.indi80@mail.ru.

Лопатин Юрий Михайлович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии института НМФО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава

Information about the authors

Mikhail M. Batyushin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Internal Medicine Department №2, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5329-7050, E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Alla A. Vachugova, Assistant of Internal Medicine Department institute, Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia. E-mail: avachugova@yandex.ru.

Sergey R. Gilyarevskiy, Professor, Professor of Clinical pharmacology and Therapy Department, Russian Federation Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-1765-875X. E-mail: sgilarevsky@gmail.com.

Irina S. Dzhierieva, Professor of Internal Medicine Department №2, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3002-9595. E-mail: dgerieva@yandex.ru.

Nuriyahanum A. Zakaryayeva, Head of Diabetology Department, Republic diagnostic center; Makhachkala, Russia. E-mail: zak-nuriya@yandex.ru.

Mikhail V. Zykov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sochi, Russia. ORCID 0000-0003-0954-9270. E-mail: mvz83@mail.ru.

Vitaliy V. Ivanenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Volgograd regional clinical cardiological center; Volgograd, Russia. E-mail: vitiva33@gmail.com.

Umulkulsum S. Isaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Republic endocrinological dispensary; Grozny, Russia. E-mail: endocrin_grozny@mail.ru.

Sergey G. Kanorskiy, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 Faculty of Advanced Training and Professional Retraining Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru.

Maria A. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), Head of Regional cardiology dispensary, Astrakhan, Russia. E-mail: kiseleva_m_a@mail.ru.

Indira M. Kurbanova, Senior Assistant of Emergency Department, Republic cardiological ambulatory; Makhachkala, Russia. E-mail: k.indi80@mail.ru.

Yuri M. Lopatin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Cariology, Cardiovascular and Thoracic Surgery Department, Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia. ORCID 0000-0001-8744-7144. E-mail: prof_lopatin@mail.ru.

Sergey V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Internal Medicine Department institute, Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0001-5981-1754, E-mail: nedogodasv@mail.ru.

Galina A. Saneeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Associate Professor of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology; Stavropol State Medical University; Stavropol, Russia. ORCID 0000-0002-0489-254X; E-mail: sun-stav@yandex.ru.

Elena S. Slavickaya, Cand. Sci. (Med.), Head of Regional en-

России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0001-8744-7144. E-mail: prof_lopatin@mail.ru

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренних болезней института НФМО, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5981-1754. E-mail: nedogodasv@mail.ru.

Санеева Галина Александровна, к.м.н., доц., доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ставрополь, Россия. ORCID 0000-0002-0489-254X. E-mail: sun-stav@yandex.ru.

Славицкая Елена Семеновна, к.м.н., главный врач, ГБУЗ СК «Краевой эндокринологический диспансер»; Ставрополь, Россия. E-mail: slavitskaya@yahoo.com.

Хадартцева Елена Леонидовна, заведующая отделением эндокринологии, ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр»; Беслан, Россия. E-mail: elena.khadartseva@yandex.ru.

endocrinological dispensary; Stavropol, Russia. E-mail: slavitskaya@yahoo.com.

Elena L. Khadartseva, Head of Endocrinology Department, North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center, Beslan, Russia. E-mail: elena.khadartseva@yandex.ru.

Получено / Received: 30.03.2021

Принято к печати / Accepted: 29.04.2021

К 75-летию профессора Терентьева Владимира Петровича

2 апреля 2021 г. исполнилось 75 лет заведующему кафедрой внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, полномочному представителю Российского научного медицинского общества терапевтов в ЮФО Владимиру Петровичу Терентьеву.

В 1969 г. В.П. Терентьев успешно окончил Ростовский государственный медицинский институт, а в 1970 г. — клиническую интернатуру по специальности «Терапия» и в течение трёх лет работал врачом-терапевтом в районной больнице г. Пролетарска Ростовской области.

В 1973 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии Ростовского медицинского института, пройдя после её окончания путь от ассистента до заведующего кафедрой. В 1980 г. В.П. Терентьев успешно защитил кандидатскую, а в 1998 г. — докторскую диссертацию. В 1995 г. был избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой внутренних болезней № 1, которой руководит по настоящее время. Его отличают широкий научный кругозор, высокая работоспособность и постоянный поиск нового.

Научные заслуги проф. В.П. Терентьева общепризнаны, а результаты исследований отражены более чем в 350 научных публикациях, 10 монографиях, 24 патентах РФ. Под научным руководством профессора В.П. Терентьева выполнено 5 докторских и 43 кандидатских диссертаций. В последние годы одним из важных направлений научной деятельности профессора стали исследования по истории медицины, направленные на сохранение и преумножение традиций Ростовской терапевтической школы, заложенных её основателями.

Владимир Петрович — член диссертационного совета РостГМУ. Он входит в состав редакционных коллегий научно-медицинских журналов «Терапия», «Архив внутренней медицины», «Клиническая нефрология», «Медицинский вестник Северного Кавказа», «Южно-российский журнал терапевтической практики».

Профессор В.П. Терентьев — талантливый педагог, обладающий даром увлекать слушателей. Его лекции и клинические разборы пользуются большим успехом среди студентов, ординаторов и врачей практического здравоохранения. Этому немало способствуют его богатая эрудиция и разносторонность интересов.

Педагогическую, научную и клиническую деятельность Владимир Петрович сочетает с активной общественной работой. Его работоспособность, коммуникабельность, дипломатичность и особый такт в решении сложных вопросов, организаторский дар и исключительная ответственность за порученное дело позволили ему реализовать себя в различных сферах. В разные годы он являлся ответственным секретарем приёмной комиссии, руководителем отдела интернатуры, председателем этического комитета, проректором по лечебной работе ВУЗа. В 1993 г. В.П. Терентьев был избран председателем Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, которым руководил 15 лет.



В течение 30-ти лет, с момента организации кардиологической службы в 1980 г., Владимир Петрович являлся главным внештатным кардиологом Ростовской области. Под его руководством были осуществлены важнейшие мероприятия по совершенствованию организации и укреплению материально-технической базы созданной службы, повышению профессиональной компетенции врачей кардиологического профиля. В течение 10 лет В.П. Терентьев возглавлял Ассоциацию терапевтов г. Ростова-на-Дону, с 1995 по 1997 гг. был главным терапевтом области, а с 2004 по 2017 гг. — главным внештатным терапевтом ЮФО.

Многогранная научно-педагогическая деятельность профессора В.П. Терентьева отмечена Благодарностью профильного комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению (2011). Он является лауреатом премии имени Ломоносова (2005), национальной премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» (2010), награжден орденами Гиппократ (2010, 2019), орденом Е.М. Пареева «За многолетний труд на благо медицины, вклад в развитие Российской науки и активную деятельность в РНМОП» (2012) и др.

Научная эрудиция Владимира Петровича, огромный клинический опыт, высокая общая культура в сочетании с доброжелательным отношением к людям снискали ему заслуженный авторитет и уважение среди коллег и студенческой молодежи.

Редакционная коллегия журнала, члены Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, многочисленные друзья, ученики и соратники сердечно поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия!