

Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 3 /2021

Том 2
Vol.



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

T.2, №3, 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)
Клярская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 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 выхода в свет: 30.09.2021 Зак. 821
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, №3, 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)
Levitani B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Terentyev V.P., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Ulezko S.I., Dr. Sci. (Juridical), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Release date: 30.09.2021 Order 821
Circulation: 100. Price is free

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзор

Арутюнов А.Г., Башинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Ермилова А.Н. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	6-17
Канорский С.Г. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ	18-29
Ткачев А.В., Мкртчян А.В., Мазовка К.Е., Боханова Е.Г. В ЛАБИРИНТАХ ПАТОГЕНЕЗА: ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И МЕТАМОРФОЗЫ ОБЛИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА.....	30-39

Оригинальные исследования

Кабаргина А.И., Лопатин Ю.М. СПОСОБНОСТЬ К САМОПОМОЩИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ: В ЧЁМ ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ?	40-47
Субботин А.К., Тарловская Е.И., Чичканова А.С. ОЦЕНКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАНЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА	48-55
Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	56-61
Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., Меньших В.С. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ПРИВЫЧНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	62-71
Крюкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. ДЕПРЕССИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	72-77
Хрипун И.А., Воробьев С.В. ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	78-85
Батюшин М.М., Баяндурова К.М., Синельник Е.А. ВЛИЯНИЕ УРОВНЕЙ ГЕПАРАНСУЛЬФАТА, ВСАМ-1 И ICAM-1 КРОВИ В СОВОКУПНОСТИ С КЛИНИЧЕСКИМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ	86-93

Клинические случаи

Донец Е.К., Намитков А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. ДИНАМИЧЕСКАЯ ОБСТРУКЦИЯ ВЫВОДНОГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ВОЗМОЖНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО	94-105
Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Родионова И.В., Свириденко А.О. ВТОРИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	106-111
Кошелева Н.А., Магдеева Н.А. КОМОРБИДНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НА ПРИЁМЕ БОЛЬНОЙ С ПОДАГРОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК	112-117

Медицина и право

Березин И.Г., Самойлова Ю.Б., Шепелева Ю.Л. КОНФЛИКТ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА: ПРАВОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ	118-122
--	---------

Страницы истории

Терентьев В.П., Гасанов М.З., Кузнецова Ю.В. «ВРАЧ И ПЕДАГОГ ОТ БОГА И ОТ РОЖДЕНИЯ». К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ТАТЬЯНЫ ИГОРЕВНЫ ЗАВАДСКОЙ	123-128
--	---------

CONTENTS:

Review

<i>Arutyunov A.G., Bashkinov R.A., Batluk T.I., Melnikov E.S., Ermilova A.N.</i> ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE.	6-17
<i>Kanorskii S. G.</i> NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT.	18-29
<i>Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Mazovka K.E.,</i> BOHANOVA E.G. IN THE LABYRINTHS OF PATHOGENESIS: THE ENVIRONMENT AND METAMORPHOSIS OF IBD.	30-39

Origins

<i>Kabargina A.I., Lopatin Yu. M.</i> SELF-CARE AND QUALITY OF LIFE IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES: IS THERE ANY CORRELATION?	40-47
<i>Subbotin A.K., Tarlovskaya E.I., Chichkanova A.S.</i> EVALUATION OF CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT IN BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO A LOCAL REGISTER	48-55
<i>Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O.</i> CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF NATRIURETIC PEPTIDES IN DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS	56-61
<i>Gorban V. V., Kovrigina I. V., Gorban E. V., Menshix V. S.</i> AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: THE EFFECT OF STRESS AND HABITUAL PHYSICAL ACTIVITY	62-71
<i>Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Zhukova N.V., Kostyukova E.A.</i> DEPRESSION AS A POTENTIAL FACTOR FOR THE INEFFECTIVENESS OF HYPERTENSION CONTROL IN POST-COVID-19 PATIENTS. ..	72-77
<i>Khripun I.A., Vorobyev S.V.</i> EFFECT OF TESTOSTERONE ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.	78-85
<i>Batiushin M.M., Bayandurova K.M., Sinelnik E.A.</i> THE EFFECT OF BLOOD LEVELS OF HEPARAN SULFATE, VCAM-1 AND ICAM-1 IN COMBINATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF GLOMERULONEPHRITIS ON THE PROBABILITY OF ACHIEVING REMISSION. ...	86-93

Clinical cases

<i>Donets E.K., Namitokov A.M., Kruchinova S.V., Kosmacheva H.D.</i> DYNAMIC OBSTRUCTION OF THE LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT AS A POSSIBLE COMPLICATION OF TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY.	94-105
<i>Statsenko I.Yu., Myazin R.G., Emelyanov D.N., Sviridenko O.Yu., Rodionova I.V., Sviridenko A.O.</i> SECONDARY BILIARY CIRRHOSIS OF THE LIVER: CASE FROM CLINICAL PRACTICE.	106-111
<i>Kosheleva N.A., Magdeeva N.A.</i> COMORBIDITY IN REAL CLINICAL PRACTICE — THE PATIENT WITH GOUT, CARDIOVASCULAR DISEASE AND KIDNEY DAMAGE.	112-117

Medicine and law

<i>Berezin I.G., Samoilova Y.B., Shepeleva Y.L.</i> CONFLICT BETWEEN DOCTOR AND PATIENT: LEGAL CONSEQUENCES.	118-122
--	---------

Pages of history

<i>Terentyev V.P., Gasanov M.Z., Kuznetsova Yu.V.</i> «A DOCTOR AND TEACHER FROM GOD AND FROM BIRTH» . TO THE 100TH ANNIVERSARY FROM THE BIRTH OF TATIANA IGOREVNA ZAVADSKAYA.	123-128
---	---------

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер «Южно-Российского журнала терапевтической практики», в котором Вашему вниманию предлагаются обзоры, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев, правовые аспекты в деятельности врача, страницы истории.

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

В обзоре, подготовленном проф. Арутюновым А.Г. с соавторами, подробно обсуждаются патогенетические механизмы взаимнонегативного влияния сердечной недостаточности и нарушения функции почек, нашедшие отражение в понятии «кардиоренальный синдром». Заслуживает внимания обзор проф. Канорского С.Г., в котором обобщены современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. В обзоре, посвященном воспалительным заболеваниям кишечника (авторы Пикачев А.В., Мкртчян А.В., Мазовка К.Е., Боханова Е.Г.), объединены данные исследований, в которых показано влияние факторов окружающей среды на заболеваемость, а также рассмотрены предикторы, модифицирующие течение заболеваний кишечника.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным вопросам ведения пациентов с ишемической болезнью сердца, влиянию депрессии на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, особенностям диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа, вопросам кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы, оценке влияния тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, поиску маркеров прогнозирования эффективности терапии гломерулонефрита. Надеемся, что разнообразие обсуждаемых проблем привлечет внимание читателей.

Традиционно в номер включены описания клинических случаев, представляющих интерес в связи со сложностями диагностики и выбора терапии.

Безусловно, заслуживает внимания статья, посвященная правовым аспектам в деятельности врача. Авторами проведен анализ наиболее типичных конфликтных ситуаций с возможными правовыми последствиями их разрешения.

Страницы истории посвящены 100-летию со дня рождения доцента кафедры госпитальной терапии Ростовского государственного медицинского института Завадской П.И. — талантливого педагога и клинициста.

Мы надеемся, что материал этого номера окажется интересным и полезным для широкого круга читателей.



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

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Г. Арутюнов^{1,2}, Р.А. Башкинов², Т.И. Батлук^{1,2}, Е.С. Мельников², А.Н. Ермилова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

²«Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН), а особенно ХСН со сниженной фракцией выброса является одной из наиболее значимых для современных систем здравоохранения. Это обусловлено высокой смертностью, сниженным качеством жизни, частыми эпизодами госпитализаций и выраженной коморбидностью пациентов с данной патологией. Вовлечение в патологический процесс почек является одним из наиболее встречаемых коморбидных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях. Имеется большое количество патогенетических механизмов взаимонегативного влияния сердечной недостаточности и нарушения функции почек, нашедших отражение в понятии «кардиоренальный синдром». Более того, медикаментозная терапия ХСН может быть одной из причин поражения почек. Особенно угрожаемыми состояниями являются эпизоды острой декомпенсации кровообращения, а также новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Целью данного обзора является консолидация имеющихся в международной литературе данных о проблеме острого повреждения почек у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; острое повреждение почек; кардиоренальный синдром

Для цитирования: Арутюнов А.Г., Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Ермилова А.Н. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):6-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17

Контактное лицо: Александр Григорьевич Арутюнов, agarutyunov@mail.ru

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

A.G. Arutyunov^{1,2}, R.A. Bashkinov², T.I. Batluk^{1,2}, E.S. Melnikov², A.N. Ermilova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²"Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia

The problem of chronic heart failure (CHF) and especially CHF with reduced ejection fraction is one of the most significant for modern healthcare systems. This is due to the high mortality rate, reduced quality of life, frequent hospitalizations and marked comorbidity of patients with this pathology. Involvement of the kidneys in the pathological process is one of the most common comorbid conditions in cardiovascular disease. There are a large number of pathogenetic mechanisms of mutually negative impact of heart failure and renal dysfunction, reflected in the concept of «Cardiorenal syndrome». Moreover, drug therapy of CHF can be one of the causes of kidney damage. Episodes of acute circulatory decompensation as well as a new coronavirus infection (COVID-19) are particularly threatening conditions. The aim of this review is to consolidate the international literature on the problem of acute kidney injury in patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure; acute kidney injury; cardiorenal syndrome

For citation: Arutyunov A.G., Bashkinov R.A., Batluk T.I., Melnikov E.S., Ermilova A.N. Acute kidney injury in patients with chronic heart failure. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):6-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17

Corresponding author: Alexander G. Arutyunov, agarutyunov@mail.ru

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) — патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и / или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до семи суток и характеризующееся быстрым (часы – дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO как наличие как минимум одного из следующих критериев:

нарастания креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов;

нарастания креатинина $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно (или предполагается), произошло в течение семи суток;

темпа диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов.

Критерий «48 часов» был принят для того, чтобы констатировать факт свершившегося ОПП («устоявшегося» ОПП). В том случае, если ОПП возникает и полностью разрешается в течение 48 часов, следует говорить о полном и быстром разрешении ОПП. Кроме того, он позволяет дифференцировать два различных эпизода ОПП (возможно, разной этиологии). Для определения тяжести ОПП могут использоваться различные критерии (RIFLE, AKIN, KDIGO), однако в клинической практике рекомендуется использовать критерии в соответствии с классификацией KDIGO (2012) (табл. 1) [1].

ОПП ассоциировано с высокой смертностью, более продолжительным пребыванием в стационаре, а также повышением риска развития хронической болезни почек (ХБП) [3 – 7]. Частота встречаемости ОПП составляет 10 – 15% у госпитализированных пациентов и более 50% у лиц, находящихся в палатах интенсивной терапии [8]. ОПП наиболее часто сопровождает сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (20%);

инфекционные заболевания (18%); заболевания кожи и мягких тканей (15%); эндокринные заболевания, болезни пищеварительной системы и нарушения обмена веществ (13%); респираторные заболевания (12%); мочеполовые заболевания (12%); травмы и отравления (12%) [3]. По данным исследования Wang et al. среди 19 249 госпитализаций частота ОПП составила 22,7%, а вероятность его развития была выше у пожилых людей, афроамериканцев и пациентов с исходно сниженной функцией почек (все $p < 0,001$). При этом наиболее частыми причинами госпитализации были ССЗ (25,4%) [9]. ОПП встречается у 5 – 30% пациентов кардиохирургических отделений и связано с более тяжёлым течением основного заболевания и послеоперационного периода, достигая 80% смертности [10,11]. Исследование GISSI-HF продемонстрировало среднее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) на 2,57 мл/мин. / $1,73 \text{ м}^2$ в год [12]. По данным исследования Zeng X. et al. ОПП наблюдалось у 18,3% всех госпитализированных (из которых 70,9% приходились на первую стадию, 17,1% — на вторую стадию и 12,0% — на третью стадию), а частота ОПП среди лиц, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), составляла 47,4% [13].

Выделяют три основные группы ОПП — прerenальные, ренальные, постренальные (табл. 2).

ХСН является ассоциированным с ОПП состоянием, наряду с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ХБП, анемией, билатеральным стенозом почечных артерий. В то же время приём лекарственных средств, используемых для терапии ХСН (диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и их комбинация), являются модифицируемыми факторами риска ОПП (табл. 3) [1].

Таблица 1

Критерии тяжести острого повреждения почек по KDIGO (2012) [2]

Стадия	Определение
Стадия 1	Увеличение креатинина $\geq 0,3$ мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,026 ммоль/л) в течение 48 часов или в 1,5 – 1,9 раза по сравнению с базовым уровнем на протяжении семи дней
Стадия 2	2,0 – 2,9-кратное увеличение креатинина по сравнению с базовым уровнем на протяжении семи дней
Стадия 3	≥ 3 раза увеличение креатинина по сравнению с базовым уровнем на протяжении семи дней или креатинин ≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания > 44 мкмоль/л или заместительная почечная терапия у лиц младше 18 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин. / $1,73 \text{ м}^2$

Таблица 2

Возможные причины острого повреждения почек [1]

Тип	Примеры
Преренальные причины (преренальное ОПП)	
Гиповолемия	Сердечная недостаточность, тампонада сердца, массивная ТЭЛА
Снижение сердечного выброса	Сердечная недостаточность, тампонада сердца, массивная ТЭЛА
Внутрипочечная вазомодуляция/шунтирование	Лекарственные препараты (НПВП, иАПФ/БРА, йод-содержащие контрасты и др.), гиперкальциемия, гепаторенальный синдром и др.
Системная вазодилатация	Сепсис, гепаторенальный синдром и др.
Ренальные причины (ренальное ОПП)	
Макрососудистые	Стеноз почечной артерии, сдавление вен / артерий
Гломерулярные	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит; иммунокомплексные заболевания; олигоиммунный гломерулонефрит; АНЦА-ассоциированный васкулит; ОПП, ассоциированное с протеинурией нефротического типа; мембранозная нефропатия с полулуниями; тромбоз почечных вен; миеломная болезнь, болезнь легких цепей и др.
Тубулоинтерстициальные	Острый интерстициальный нефрит; кристаллическая нефропатия; прием препаратов (ацикловир, сульфаниламиды, ингибиторы протеаз); ОПП при миеломной болезни; острый канальцевый некроз при ишемии (шок, сепсис), воспалении (сепсис, ожоги) и др.
Постренальные причины (постренальное ОПП)	
Мочевой пузырь	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак и др.
Мочеточник	Конкременты, опухоль, ретроперитонеальный фиброз и др.
Почечная лоханка	Папиллярный некроз (прием НПВП), конкременты

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ОПП — острое повреждение почек.

Понятие кардиоренального синдрома

Наличие одновременно существующих поражения сердца и почек получило название «Кардиоренальный синдром» (КРС), при котором первичные нарушения в функционировании одного органа могут приводить к вторичной дисфункции или нарушениям функции другого [14, 15]. В основе формирования КРС лежит прогрессирование гемодинамических нарушений (снижение сердечного выброса, развитие венозного застоя и повышение внутрибрюшного давления), нейрогуморальная активация (симпатическая нервная система (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), избыточный синтез эндотелина, вазопрессина и др.), эндотелиальная дисфункция, воспаление и окислительный стресс, атеросклеротическое поражение сосудов, задержка натрия и воды, анемия, ХПБ в анамнезе и др. [16, 17].

Выделяют пять типов кардиоренального синдрома [14, 15]:

1 тип — острый кардиоренальный синдром (острое ухудшение функции сердца, приводящее к повреждению и/или дисфункции почек);

2 тип — хронический кардиоренальный син-

дром (хронические нарушения функции сердца, приводящие к повреждению или дисфункции почек). Является самым распространённым, был зарегистрирован у 63% пациентов, госпитализированных с застойной сердечной недостаточностью [18];

3 тип — острый ренокардиальный синдром (ОПП, приводящее к повреждению сердца и/или его дисфункции);

4 тип — хронический ренокардиальный синдром (ХБП, приводящая к повреждению сердца, заболеванию и / или его дисфункции). Существует дифференцированная и независимая связь между тяжестью ХБП и неблагоприятными сердечными исходами. В недавнем метаанализе Tonelli M. et al. [19] была описана связь между тяжестью дисфункции почек и риском смерти от всех причин, при этом избыточная смертность от ССЗ составляла более 50% от общей смертности;

5 тип — вторичный кардиоренальный синдром (системные состояния, приводящие к одновременному повреждению и / или дисфункции сердца и почек). Хотя этот подтип не имеет дисфункции первичных и / или вторичных органов, он относится к ситуациям, когда

Таблица 3

Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек [1]

Факторы риска	
Немодифицируемые	Модифицируемые
• возраст не менее 65 лет • мужской пол • женский пол при кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах • афроамериканская раса	• ятрогенная гипоперфузия почек неконтролируемая низкосолевая диета (гиповолемия) • прием диуретиков на фоне низконатриевой диеты • артериальная гипотензия • иАПФ • БРА • НПВП • комбинация вышеуказанных препаратов
Ассоциированные состояния	
• хроническая болезнь почек • анемия • сахарный диабет • артериальная гипертензия • застойная сердечная недостаточность • билатеральный стеноз почечных артерий	

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

оба органа одновременно поражаются острыми или хроническими системными заболеваниями (сепсис, системная красная волчанка, СД, амилоидоз и другие).

По данным крупных ретроспективных исследований [20 – 23], посвящённых влиянию ХСН и лекарственной терапии [17, 24] на развитие ОПП, было показано, что поражение почек наиболее часто формируется в первые дни стационарного лечения, а также связано с более высокой смертностью от ССЗ и всех причин. ОПП при ХСН являлось причиной увеличенной продолжительности госпитализации [21, 25 – 27], повышения частоты повторных госпитализаций [28, 29] и ускорения прогрессирования ХБП до 4-й и 5-й стадий [30]. Также было показано, что риск неблагоприятного исхода сохраняется независимо от того, было ли ОПП временным или устойчивым [29, 31], и что даже ранние стадии ОПП влияют на риск летального исхода [24].

Оценка артериального давления (АД) и функции почек (креатинин, мочевины сыворотки крови, СКФ, уровень электролитов и другие) крайне важны для всех пациентов с декомпенсацией ХСН в отношении риска развития ОПП [32]. Так, высокие показатели мочевины и низкие значения систолического АД являлись независимыми и значимыми предикторами неблагоприятного прогноза [33 – 35].

В анализе программы CHARM с участием 2743 пациентов было выявлено, что снижение функции почек связано с худшим прогнозом у пациентов с ХСН. Более низкая расчётная СКФ

(рСКФ), определяемая по формуле MDRD, а также СН с низкой фракцией выброса являются значимыми независимыми предикторами неблагоприятного исхода. При рСКФ 45–60 мл/мин. / 1,73 м² отношение рисков (ОР) для первичной конечной точки (риск смерти от ССЗ или госпитализация по поводу обострения ХСН) составило 1,54; при рСКФ менее 45 мл/мин. / 1,73 м² – 1,86 (p < 0,001); а для показателя смертности от всех причин ОР составило 1,5 (p = 0,006) и 1,91 (p = 0,001) соответственно. Таким образом, нарушение функции почек является важным прогностическим показателем [36]. В исследовании по оценке прогностической значимости ОПП у пациентов с ХСН, включавшем 30529 человек, было зарегистрировано 5294 случая ОПП у 3970 пациентов за 3,2 года. Было выявлено, что ОПП развивается в 15% случаев и является нередким осложнением у пациентов с наличием ХСН и острой СН (ОСН). Поражение почек чаще встречалось у женщин с СД и АГ, а также у лиц с низкой СКФ [37].

Патогенетические пути поражения почек при сердечной недостаточности

Факторы риска, такие как АГ, СД, ожирение, альбуминурия, прием диуретиков и других лекарственных препаратов, связаны с риском более быстрого снижения СКФ и ухудшения функции почек у пациентов, госпитализированных с СН. Более того, любое выявляемое снижение функции почек связано с повышенной смертно-

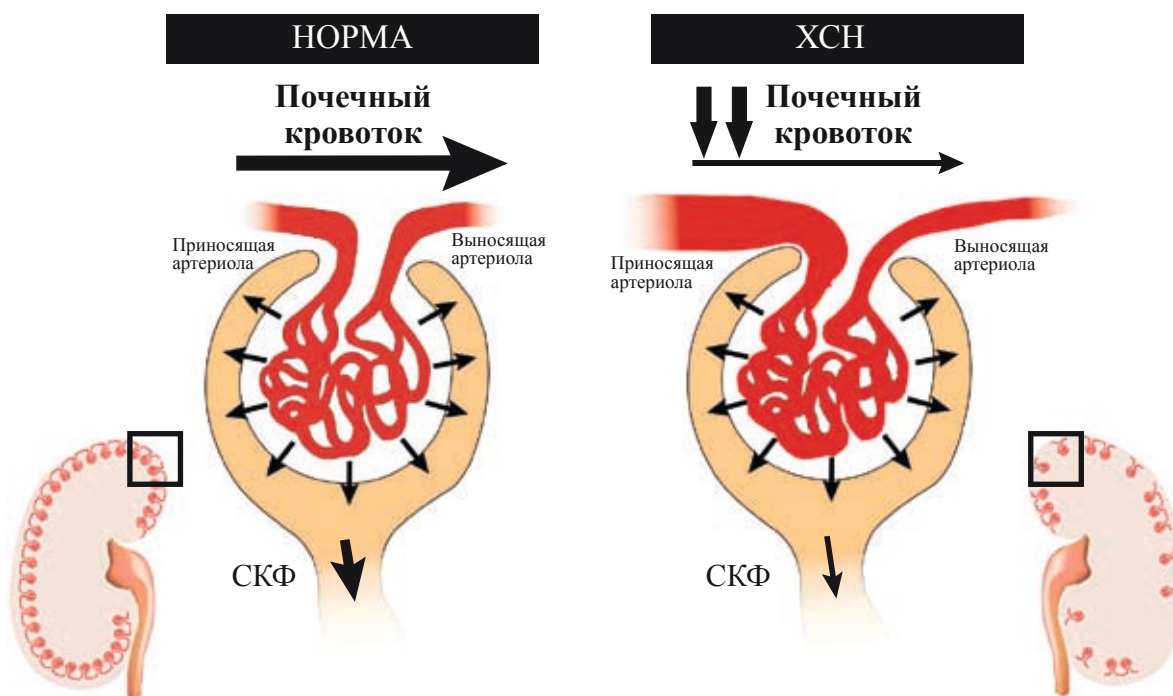


Рисунок 1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, что приводит к увеличению фракции фильтрации и повышенному сопротивлению почечных сосудов в выносящей артериоле [адаптировано из 52].

стью и длительным пребыванием в стационаре. Важно отметить, что снижение СКФ является более сильным предиктором неблагоприятного исхода, чем снижение фракции выброса левого желудочка при СН по данным Hillege H.L. et al. [38].

Имеется несколько факторов, способствующих снижению СКФ при ХСН. Во-первых, это уменьшение количества функционально активных нефронов. Во-вторых, нейрогуморальная активация способствует как снижению почечного кровотока, так и гиперфильтрации, за счёт увеличения синтеза ангиотензина II, который стимулирует вазоконстрикцию сосудов почек (преимущественно выносящей артериолы) [39, 40]. В-третьих, повышение центрального венозного давления (ЦВД) приводит к снижению почечного кровотока [41 – 44]. В-четвертых, повышенное внутрибрюшное давление, нарушение функции висцеральной сосудистой сети и абдоминального лимфооттока, а также дисфункция перегруженных органов брюшной полости, нарушение функции кишечного барьера и эндокринные эффекты гормонов или токсинов [40, 45, 46]. Наконец, агрессивная диуретическая терапия может привести к снижению почечного кровотока [25,47].

Быстро прогрессирующие изменения СКФ при ОН за частую связаны со временным снижением СКФ отдельного нефрона из-за гемодинамических изменений или прямого воздействия лекарственных средств. Лишь в некоторых случаях эти изменения приводят к потере

функционирующих нефронов и необратимым последствиям. При ХСН изменения СКФ с течением времени связаны с прогрессирующей потерей функционирующих нефронов, несмотря на компенсаторное увеличение СКФ отдельных нефронов [48]. Стоит отметить, что при снижении количества функционирующих нефронов возможности компенсации (увеличение СКФ отдельного нефрона) являются ограниченными, что в конечном итоге приводит к ускоренной гибели оставшихся клеток.

В нормальных условиях почечная перфузия или почечный кровоток составляет около 20% от сердечного выброса и определяется разницей между почечным артериальным, венозным и внутрибрюшным давлением и сопротивлением сосудистой сети почек. Важной особенностью почечной микроциркуляции является саморегуляция, поддерживающая СКФ в узких пределах, влияя на сопротивление афферентных артериол, в ответ на почечное АД и изменения потока крови через нефрон. Из-за гемодинамических и нейрогормональных изменений почечный кровоток при СН снижается, что вызывает реакцию афферентной (вазодилатация) и эфферентной (вазоконстрикция) артериол с целью поддержания СКФ (рис. 1) [49, 50]. Негемодинамические факторы, включая активацию РААС, активацию СНС, воспаление, эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, также способствуют развитию повреждения почек [51].

Таблица 4

Основные механизмы развития острого повреждения почек лекарственной этиологии [1]

Основной механизм	Примеры препаратов
Прямое повреждение тубулярного эпителия	Аминогликозиды, цисплатина, амфотерицин В, рентгеноконтрастные препараты, тяжелые металлы, фоскарнет натрия, ингибиторы кальциневрина
Повреждение эндотелия микрососудов, развитие тромботической микроангиопатии	Ингибиторы кальциневрина, кокаин, митомицин С, хинин, тиклопидин, клопидогрел, конъюгированные эстрогены, блокаторы факторов роста эндотелия сосудов
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции а.а. afferens	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальциневрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации а.а. efferens	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II
Кристаллурия и мочевая обструкция	Этиленгликоль, сульфониламиды, триамтерен, ацикловир, метотрексат, ингибиторы протеаз
Воспаление интерстиция	Многие (потенциально – любые)
Прямое повреждение клубочков	Золото, пеницилламин, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы факторов роста эндотелия сосудов
Рабдомиолиз	Статины, галоперидол, кокаин, героин, кетамин, бензодиазепины, дифенгидрамин, трициклические антидепрессанты

При СН нарушается экскреция натрия и жидкости за счёт увеличения реабсорбции воды и растворённых веществ в проксимальных канальцах с последующим снижением поступления жидкости в петлю Генле. Более того, нейрогуморальная активация приводит к увеличению реабсорбции натрия в восходящих частях петли Генле [53]. Снижение кровотока в результате вазоконстрикции предотвращает выведение растворённых веществ из мозгового вещества почек, что снижает способность к разбавлению мочи и экскреции свободной жидкости [54, 55]. В нормальных условиях большие количества экзогенного альдостерона не вызывают отёков, поскольку экскреция натрия с мочой превышает индуцированную альдостероном его дистальную реабсорбцию [56]. При ХСН возможен такой феномен, как «прорыв альдостерона», обусловленный потерей способности дистальных отделов нефрона к полной реабсорбции увеличенного количества натрия в результате повышения объема и активации натрийуретических пептидов.

Повышенное ЦВД напрямую влияет на почечный кровоток, что приводит к нарушению исходной СКФ и развитию повреждения почек как при острой, так и при хронической СН [57, 58]. Таким образом, дисфункция правого желудочка также связана с повреждением почек, приводя к увеличению венозного застоя [58]. По данным исследования Mullens W. et al. [58] венозный за-

стой являлся самым важным гемодинамическим фактором, влияющим на нарушение функции почек у пациентов с декомпенсацией СН. Другие исследования показали, что временное пережатие почечной вены приводит к уменьшению экскреции натрия, снижению СКФ и почечного кровотока [60,61]. Повышение ЦВД приводит к увеличению почечного интерстициального давления, провоцирующего гипоксию клеток почек [62], а также связано со снижением СКФ у пациентов с первичной легочной гипертензией и относительно сохранным сердечным выбросом [63]. Более того, имеются данные о влиянии на функцию почек повышенного внутрибрюшного давления, вызванного висцеральным отеком или асцитом [39].

Влияние лекарственной терапии ХСН на функцию почек

Нарушение функции почек является одним из предикторов исхода СН. Тем не менее, интерпретация изменений функции почек имеет важное значение для оптимальной терапии как хронической, так и острой СН. Подход к оценке функции канальцев (диуретический ответ) помимо оценки СКФ, особенно во время острой СН, обеспечивает надлежащую оценку функции почек и восстановление солевого и водного баланса. Точно так же при ХСН правильная интерпретация изменений сывороточного креатинина во

время титрования ингибиторов РААС помогает реализовать наиболее оптимальные варианты лечения [64]. Пациентам с СН необходимы регулярное наблюдение и мониторинг биохимических параметров для обеспечения безопасности и оптимального дозирования лекарственных средств, а также для выявления осложнений или прогрессирования заболевания, которые могут потребовать изменения плана лечения.

Важно помнить, что диуретики, ингибиторы РААС и антагонисты минералокортикоидных рецепторов улучшают клинические симптомы ХСН, однако в некоторых случаях они также могут быть связаны с ухудшением функции почек, в том числе провоцировать ОПП [65].

ОПП, ассоциированное с приёмом лекарственных препаратов, может быть связано с прямым повреждением нефронов, негативным воздействием на сосуды почек (вазоконстрикция, вазодилатация, повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия), повышением риска кристаллообразования и рабдомиолизом (Таблица 4) [1].

Так, во время госпитализации по поводу декомпенсации СН больные подвергаются многочисленным медикаментозным вмешательствам, таким как иницирование и титрование дозы блокаторов РААС и агрессивная диуретическая терапия [44, 66, 67].

В литературе имеются сообщения о том, что ингибирование РААС может приводить к транзиторному снижению СКФ [68]. В некоторых случаях после начала данной терапии можно ожидать временного падения рСКФ до 15 – 20%. Это явление является внутриклубочковой гемодинамической особенностью, которая не связана с потерей функционирующих нефронов и, следовательно, не вызывает внутреннего повреждения почек. В исследовании CONSENSUS (терапия эналаприлом в северной Скандинавии) у 11% пациентов наблюдалось увеличение уровня креатинина сыворотки в два раза [69]. В большинстве случаев это происходило на ранней стадии и у большинства пациентов повышенный (относительно первоначального) уровень креатинина сохранялся в течение всего периода наблюдения (24 недели) [70].

Согласно существующим кардиологическим рекомендациям [71], при увеличении уровня креатинина на 50% после инициации терапии иАПФ следует прекратить дальнейший прием препарата. В то же время, согласно нефрологическим рекомендациям, этот порог составляет 30% [1].

Высокие дозы петлевых диуретиков также могут иметь негативные эффекты, особенно в сочетании со значительным нарушением функции почек, тогда как спиронолактон и бета-

адреноблокаторы могут оказывать защитное действие [72].

Использование внутривенных петлевых диуретиков часто необходимо на госпитальном этапе, так как позволяет преодолеть резистентный отек, однако высокие дозы неминуемо будут оказывать повреждающее действие на клубочки и могут приводить к снижению функции почек [73, 74]. Зачастую это является обратимым явлением, поскольку снижение давления в сосудах почек немедленно улучшало диурез и повышалось СКФ (по данным исследования Firth J.F. et al [75]). Пациенты, нуждающиеся в высоких дозах диуретиков, обычно имеют более выраженную степень СН, тем не менее, их нерациональное применение может быть самостоятельной проблемой [76] и приводить к ухудшению прогноза [77]. Петлевые диуретики увеличивают количество канальцевой жидкости, поступающей в дистальный отдел нефрона, за счёт их мощного ингибирующего действия на натрий-, калий-, хлор-транспортёры в восходящей части петли Генле. Следовательно, они снижают осмотический градиент, который способствует реабсорбции воды в собирательных трубочках. Из-за влияния петлевых диуретиков на концентрационную функцию почек реабсорбируется меньше свободной воды, что приводит к выработке гипотонической мочи [78]. Нарушение функции почек связывают с гипоперфузией органа из-за прогрессирующего нарушения сердечного выброса или истощения внутрисосудистого объема [79]. Гемоконцентрация (уменьшение содержания воды в крови относительно количества форменных элементов), вероятно, связана с агрессивностью диуреза более высокими дозами петлевых диуретиков, большей потерей жидкости, более высокой скоростью потери жидкости, более быстрым снижением давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров. У пациентов, имеющих гемоконцентрацию, шансы на снижение функции почек были значительно выше, тем самым подтверждая, что истощение внутрисосудистого объема является очень важным механизмом, регулирующим кардио-нефральные взаимодействия. Гемоконцентрация тесно связана с нарушением функции почек ($OR = 5,3$, $p < 0,001$), тогда как изменение давления в правом предсердии ($p = 0,36$) и изменение давления заклинивания лёгочных капилляров ($p = 0,53$) не продемонстрировало прямой зависимости. В другом исследовании пациенты с гемоконцентрацией имели значительно более низкую, 180-дневную, смертность ($HR = 0,31$, $p = 0,013$) [66].

Из представленных данных можно сделать вывод, что пациенты с ХСН с учётом коморбидной патологии, медикаментозного воздействия

EMPA-REG OUTCOME ¹ (эмпаглифлозин)	CANVAS ² (кантаглифлозин)	DECLARE-TIMI 58 ³ (дапаглифлозин)	VERTIS CV ⁴ (эртуглифлозин)
Новые случаи или прогрессирование нефропатии*	Удвоение уровня сывороточного креатинина, ТХПН или смерть по причине ХБЛ	Устойчивое снижение СКФ $\geq 40\%$ до < 60 мл/мин/1.73 м ² , ТХПН или смерть по причине ХБЛ	Смерть почек, диализ/трансплантация или удвоение уровня сывороточного креатинина
 39% $p < 0.001^+$	47% NR [±] 	47% $p < 0.0001^+$ 	19% n.s. 
ОР 0.61 (95% ДИ 0.53, 0.70)	ОР 0.53 (95% ДИ 0.33, 0.84)	ОР 0.53 (95% ДИ 0.43, 0.66)	ОР 0.81 (95% ДИ 0.63, 1.04)

Рисунок 2. Исследования сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

Примечание: * — определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение сывороточного креатинина, начало заместительной почечной терапии или смерть по причине хронической болезни почек, + — номинальное значение p , ± — значения p нет в публикации. [Источники: 1 – 81; 2 – 82; 3 – 83; 4 — Cannon C.P. et al. ADA 2020. Oral presentation]

и наличия ХБП имеют очень высокие риски развития ОПП преимущественно на госпитальном этапе. Однако также следует учитывать, что у пациентов, получающих терапию в соответствии с международными рекомендациями, находящихся на современных схемах квадротерапии ХСН, этот риск снижается. Так, терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) демонстрировала снижение прогрессирования поражения почек (рис. 2) [81 – 83]. По данным исследования PARADIGM-HF терапия комбинацией валсартана и

сакубитрила у пациентов с ХСН замедляла прогрессирование ХБП по сравнению с эналаприлом (рис. 3) [84].

ОПП, ассоциированное с инфекциями на фоне ХСН

Ещё одним значимым патогенетическим механизмом, приводящим к развитию ОПП на фоне ХСН, является развитие инфекционного заболевания. Это может быть как бактериальная инфекция (например, пневмония, вызванная пневмококком), так и любая вирусная инфекция [85, 86]. Особенно актуальной является

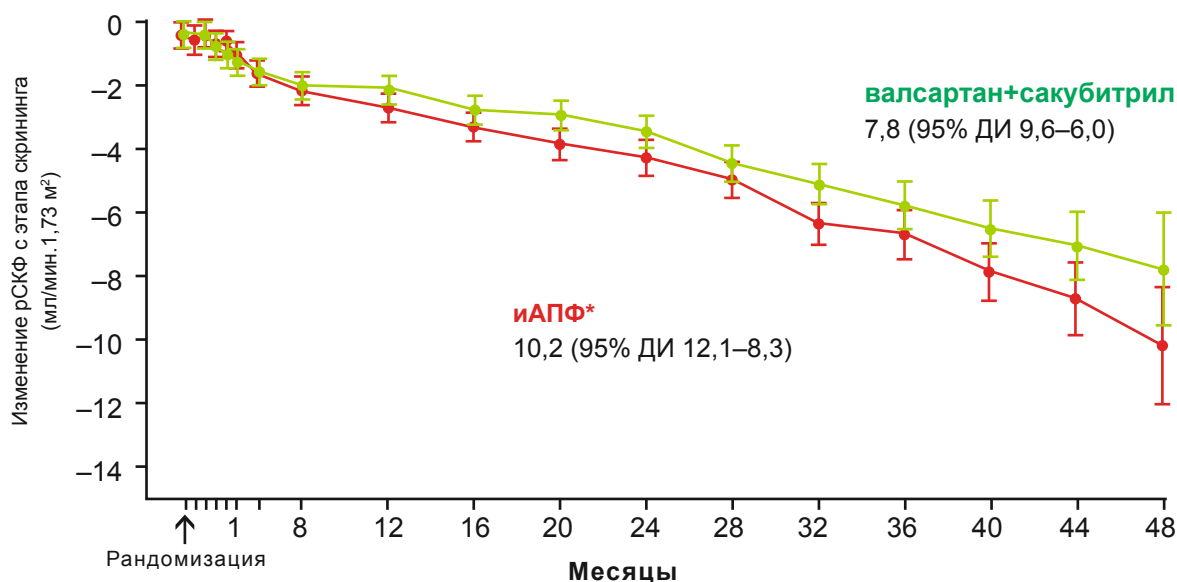


Рисунок 3. Динамика уровня расчётной скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии валсартан + сакубитрил и эналаприл у пациентов с наличием хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл [адаптировано из 84].

декомпенсации кровообращения, на фоне переносимой COVID-19 инфекции [87 – 89]. Очевидно, что имеется прямая связь поражения почек с течением инфекционного процесса. В связи с этим данный вопрос требует более активного изучения, по причине небольшого количества наблюдений.

Заключение

Острое повреждение почек является потенциальным жизнеугрожающим состоянием, требующим интенсивной терапии. Хроническая сердечная недостаточность — ассоциированное с острым повреждением почек состояние. Имеется большое количество патогенетических

механизмов взаимонегативного влияния сердечной недостаточности и нарушения функции почек, нашедших отражение в понятии «кардиоренальный синдром». Пациенты, имеющие сочетанное поражение сердца и почек, имеют более серьезный прогноз и требуют более тщательного наблюдения. Особое внимание стоит уделять лечебной тактике основного и сопутствующих заболеваний, так как возможно развитие лекарственно индуцированного острого повреждения почек. Необходим тщательный мониторинг функции почек для профилактики их острого повреждения с целью улучшения прогноза, качества жизни, а также её продолжительности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России, Национальное общество специалистов в области гематологии и экстракорпоральной гемокоррекции. *Клинические рекомендации «Острое повреждение почек (ОПП)»*. 2020.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2:1–138. Doi: 10.1038/kisup.2012.6
3. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., Bonventre J.V., Bates D.W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365–3370. Doi: 10.1681/ASN.2004090740
4. Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1913–1917. Doi: 10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F
5. Mandelbaum T., Scott D.J., Lee J., Mark R.G., Malhotra A., Waikar S.S., et al. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute Kidney Injury Network criteria. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2659–2664. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3182281f1b
6. Bucaloiu I.D., Kirchner H.L., Norfolk E.R., Hartle J.E. 2nd, Perkins R.M. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(5):477–485. Doi: 10.1038/ki.2011.405
7. Lafrance J.P., Djurdjev O., Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2203–2209. Doi: 10.1093/ndt/gfq011
8. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949–1964. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2
9. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M., Warnock D.G. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol.* 2012;35(4):349–355. Doi: 10.1159/000337487
10. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):19–32. Doi: 10.2215/CJN.00240605
11. Chertow G.M., Levy E.M., Hammermeister K.E., Grover F., Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998;104(4):343–348. Doi: 10.1016/S0002-9343(98)00058-8
12. Damman K., Masson S., Lucci D., Gorini M., Urso R., Maggioni A.P., et al. Progression of Renal Impairment and Chronic Kidney Disease in Chronic Heart Failure: An Analysis From GISSI-HF. *J Card Fail.* 2017;23(1):2–9. Doi: 10.1016/j.cardfail.2016.09.006
13. Zeng X., McMahon G.M., Brunelli S.M., Bates D.W., Waikar S.S. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):12–20. Doi: 10.2215/CJN.02730313
14. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal anamiz. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–1539. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
15. Pokhrel N., Maharjan N., Dhakal B., Arora R.R. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol.* 2008;13(4):165–170. PMID: 19343160; PMCID: PMC2663478
16. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины.* 2019;9(1):5–22. Doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
17. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A., Pauly D.F., Fonarow G.C., Shah M., et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268–1274. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.072
18. Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R., Mathur V.S., Wigneswaran J.R., Wynne J., et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Card Fail.* 2007;13(6):422–430. Doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011
19. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabbat C., Fok M., et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2034–2047. Doi: 10.1681/ASN.2005101085
20. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S., et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):61–67. Doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.031
21. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J., Forman D.E., Loh E., Massie B.M., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8(3):136–141. Doi: 10.1054/jcaf.2002.125289
22. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S., Zdoroviyak A., Yalonetsky S., Kapeliovich M., et al. Inhospital and 1-year

- mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150(2):330-337. Doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.055
23. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., Masoudi F.A., Krumholz H.M. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):987-995. Doi: 10.1001/archinte.168.9.987
 24. Jose P., Skali H., Anavekar N., Tomson C., Krumholz H.M., Rouleau J.L., et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2886-2891. Doi: 10.1681/ASN.2006010063
 25. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V., Wang Y., Radford M.J., Bradford W.D., et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1110-1113. Doi: 10.1016/s0002-9149(00)00705-0
 26. Metra M., Nodari S., Parrinello G., Bordonali T., Bugatti S., Danesi R., et al. Worsening renal function in patients randomized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):188-195. Doi: 10.1016/j.ejheart.2008.01.011
 27. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T., Underwood J., Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27(10):1216-1222. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi859
 28. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M., Lichtman J.H., Cheng S., Watnick S.G., et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure?. *J Card Fail*. 2003;9(1):13-25. Doi: 10.1054/jcaf.2003.3
 29. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E., Mukherjee D., Otten R.F., LaBounty T.M., et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):939-942. Doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.058
 30. Newsome B.B., Warnock D.G., McClellan W.M., Herzog C.A., Kiefe C.I., Eggers P.W., et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):609-616. Doi: 10.1001/archinte.168.6.609
 31. Logeart D., Tabet J.Y., Hittinger L., Thabut G., Jourdain P., Maison P., et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol*. 2008;127(2):228-232. Doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.007
 32. Fonarow G.C., Adams K.F. Jr., Abraham W.T., Yancy C.W., Boscardin W.J.; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-580. Doi: 10.1001/jama.293.5.572
 33. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., Liu P.P., Naimark D., Tu J.V. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290(19):2581-2587. Doi: 10.1001/jama.290.19.2581
 34. De Luca L., Fonarow G.C., Adams K.F. Jr., Mebazaa A., Tavazzi L., Swedberg K., et al. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):97-104. Doi: 10.1007/s10741-007-9011-8
 35. Gheorghiade M., Abraham W.T., Albert N.M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., She L., et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217-2226. Doi: 10.1001/jama.296.18.2217
 36. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J., Yusuf S., et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-678. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
 37. Holgado J.L., Lopez C., Fernandez A., Sauri I., Uso R., Trillo J.L., et al. Acute kidney injury in heart failure: a population study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):415-422. Doi: 10.1002/ehf2.12595
 38. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J., Boomsma F., de Zeeuw D., Charlesworth A., et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(2):203-210. Doi: 10.1161/01.cir.102.2.203
 39. Mullens W., Abrahams Z., Skouri H.N., Francis G.S., Taylor D.O., Starling R.C., et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function?. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):300-306. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.043
 40. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S., Taylor D.O., Starling R.C., Tang W.H. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(6):508-514. Doi: 10.1016/j.cardfail.2008.02.010
 41. Tang W.H., Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Heart*. 2010;96(4):255-260. Doi: 10.1136/hrt.2009.166256
 42. Mullens W., Nijst P. Cardiac Output and Renal Dysfunction: Definitely More Than Impaired Flow. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2209-2212. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.537
 43. Hanberg J.S., Sury K., Wilson F.P., Brisco M.A., Ahmad T., Ter Maaten J.M., et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2199-2208. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.058
 44. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-272. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275
 45. Verbrugge F.H., Grieten L., Mullens W. Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2014;4(3-4):176-188. Doi: 10.1159/000366168
 46. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P., Grieten L., Malbrain M., Tang W.H., et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):485-495. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.070
 47. Dupont M., Mullens W., Finucan M., Taylor D.O., Starling R.C., Tang W.H. Determinants of dynamic changes in serum creatinine in acute decompensated heart failure: the importance of blood pressure reduction during treatment. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(4):433-440. Doi: 10.1093/eurjhf/hfs209
 48. Damman K., Navis G., Voors A.A., Asselbergs F.W., Smilde T.D., Cleland J.G., et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608. Doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008
 49. Cody R.J., Ljungman S., Covit A.B., Kubo S.H., Sealey J.E., Pondolfino K., et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int*. 1988;34(3):361-367. Doi: 10.1038/ki.1988.189
 50. Cody R.J., Torre S., Clark M., Pondolfino K. Age-related hemodynamic, renal, and hormonal differences among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1989;149(5):1023-1028. PMID: 2655542.
 51. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., Chang T.I., Costa S., Lentine K.L., et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000664

52. Mullens W, Verbrugge F.H., Nijst P, Tang W.H.W. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1872-1882. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx035
53. GOTTSCHALK C.W. Micropuncture studies of tubular function in the mammalian kidney. *Folia Med Neerl*. 1962;5:11-30. PMID: 13900773.
54. Park F., Mattson D.L., Skelton M.M., Cowley A.W.Jr. Localization of the vasopressin V1a and V2 receptors within the renal cortical and medullary circulation. *Am J Physiol*. 1997;273(1 Pt 2):R243-R251. Doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.1.R243
55. Star R.A., Nonoguchi H., Balaban R., Knepper M.A. Calcium and cyclic adenosine monophosphate as second messengers for vasopressin in the rat inner medullary collecting duct. *J Clin Invest*. 1988;81(6):1879-1888. Doi: 10.1172/JCI113534
56. Schrier R.W. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):61. Doi: 10.1038/nrneph.2009.228
57. Damman K., van Deursen V.M., Navis G., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582-588. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.080
58. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S., Sokos G., Taylor D.O., Starling R.C., et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.068
59. Verhaert D., Mullens W., Borowski A., Popović Z.B., Curtin R.J., Thomas J.D., et al. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):340-346. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.900134
60. Burnett J.C. Jr., Haas J.A., Knox F.G. Segmental analysis of sodium reabsorption during renal vein constriction. *Am J Physiol*. 1982;243(1):F19-F22. Doi: 10.1152/ajprenal.1982.243.1.F19
61. Wathen R.L., Selkurt E.E. Intrarenal regulatory factors of salt excretion during renal venous pressure elevation. *Am J Physiol*. 1969;216(6):1517-1524. Doi: 10.1152/ajplegacy.1969.216.6.1517
62. Maxwell M.H., Breed E.S., Schwartz I.L. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest*. 1950;29(3):342-348. Doi: 10.1172/JCI102263
63. Damman K., Navis G., Smilde T.D., Voors A.A., van der Bij W., van Veldhuisen D.J., et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):872-878. Doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010
64. Mullens W., Damman K., Testani J.M., 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
65. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-469. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx386
66. Kula A.J., Hanberg J.S., Wilson F.P., Brisco M.A., Bellumkonda L., Jacoby D., et al. Influence of Titration of Neurohormonal Antagonists and Blood Pressure Reduction on Renal Function and Decongestion in Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002333. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002333
67. Verbrugge F.H., Duchenne J., Bertrand P.B., Dupont M., Tang W.H., Mullens W. Uptitration of renin-angiotensin system blocker and beta-blocker therapy in patients hospitalized for heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1913-1920. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.013
68. Packer M., Lee W.H., Kessler P.D. Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 1986;74(4):766-774. Doi: 10.1161/01.cir.74.4.766
69. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-1435. Doi: 10.1056/NEJM198706043162301
70. Ljungman S., Kjekshus J., Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol*. 1992;70(4):479-487. Doi: 10.1016/0002-9149(92)91194-9
71. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in J Hypertens. 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. Doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
72. Brunner-La Rocca H.P., Knackstedt C., Eurlings L., Rolny V., Krause F., Pfisterer M.E., et al. Impact of worsening renal function related to medication in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(2):159-168. Doi: 10.1002/ehf.210
73. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В. Влияние на прогноз комбинированной мочегонной терапии у пациентов, страдающих циррозом печени, ХБП и пневмонией на фоне декомпенсации кровообращения. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(1):11–21. eLIBRARY ID: 25277006
74. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Кардиология*. 2015;54(9):24-32. Doi: 10.18565/cardio.2014.9.24-32.
75. Firth J.D., Raine A.E., Ledingham J.G. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema?. *Lancet*. 1988;1(8593):1033-1035. Doi: 10.1016/s0140-6736(88)91851-x
76. Wehling M. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):437-442. Doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.002
77. Ahmed A., Husain A., Love T.E., Gambassi G., Dell'Italia L.J., Francis G.S., et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1431-1439. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi890
78. Ali S.S., Olinger C.C., Sobotka P.A., Dahle T.G., Bunte M.C., Blake D., et al. Loop diuretics can cause clinical natriuretic failure: a prescription for volume expansion. *Congest Heart Fail*. 2009;15(1):1-4. Doi: 10.1111/j.1751-7133.2008.00037.x
79. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39 Suppl 4:10-24. Doi: 10.2165/00003495-199000394-00004
80. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-272. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275

81. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. Doi:10.1056/NEJMoa1515920
82. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erond N., Shaw W. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program and randomized clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):691-704. Doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4
83. Mosenson O., Wiviott S.D., Cahn A., Rozenberg A., Yanuv I., Goodrich E.L., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):e20]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-617. Doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
84. Damman K., Gori M., Claggett B., Hund P.S., Senni M., Lefkowitz M.P., et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(6):489-498. Doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004
85. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Пневмония у госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Регистр Павловской больницы). *Журнал сердечная недостаточность.* 2014;15(3):146-159. eL-BRARY ID: 25276966
86. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В., Рылова А.К. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2014;54(12):37-43. Doi: 10.18565/cardio.2014.12.37-43.
87. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология.* 2015;55(5):12-21. doi: 10.18565/cardio.2015.5.12-21
88. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ) и регистр "Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2" (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4358. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4358.
89. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470

Информация об авторах

Арутюнов Александр Григорьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; генеральный секретарь «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-1180-3549; e-mail: agarutyunov@mail.ru.

Башкинов Роман Андреевич, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-9344-1304; E-mail: bashkinov-roman@mail.ru.

Батлук Татьяна Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; Медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-0210-2321; e-mail: tatiabatluk92@gmail.com.

Мельников Евгений Сергеевич, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-8521-6542; e-mail: melnikovzhenya@mail.ru.

Ермилова Анастасия Николаевна, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-5704-697X; E-mail: linkrain1@gmail.com.

Information about the authors

Alexander G. Arutyunov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Medicine Propaedeutics of the Pediatric Faculty, "Pirogov Russian National Research Medical University", Moscow, Russia; General secretary of the "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-1180-3549; e-mail: agarutyunov@mail.ru.

Roman A. Bashkinov, Medical advisor of the "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9344-1304; e-mail: bashkinov-roman@mail.ru.

Tatiana I. Batluk, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Internal Medicine Propaedeutics of the Pediatric Faculty, "Pirogov Russian National Research Medical University", Moscow, Russia; Medical advisor of the "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-0210-2321, e-mail: tatiabatluk92@gmail.com.

Evgeny S. Melnikov, Medical advisor of the "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-8521-6542; e-mail: melnikovzhenya@mail.ru.

Anastasia N. Ermilova, Medical advisor of the "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-5704-697X; E-mail: linkrain1@gmail.com.

Получено / Received: 07.08.2021

Принято к печати / Accepted: 16.08.2021

© Канорский С.Г., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

С.Г. Канорский

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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) широко распространена в популяции, является важной причиной цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП включает континуум от стеатоза через неалкогольный стеатогепатит к циррозу. НАЖБП имеет двунаправленную связь с компонентами метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, увеличивая риск осложнений. Основными причинами смерти при НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания и внепечёночные злокачественные новообразования, но выраженный фиброз печени — ключевой прогностический маркер, а риск смерти может оцениваться с помощью комбинации неинвазивных тестов. В настоящее время нет одобренной терапии НАЖБП, хотя несколько препаратов находятся на продвинутой стадии разработки. Проведен анализ клинических исследований, их метаанализов и обзоров литературы из баз данных PubMed и MEDLINE по 18 ключевым словам, соответствующим теме обзора, изучено более 5000 статей, опубликованных за последние годы. Обобщены современные представления об эпидемиологии, естественном течении, патогенезе, диагностике, оценке риска, профилактике и лечении НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стратификация риска, лечение, обзор

Для цитирования: Канорский С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):18-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29

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

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

S.G. Kanorskii

The Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is widespread in the population and is the leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD includes a continuum from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis with rapidly progressive fibrosis. NAFLD has a bidirectional relationship with components of metabolic syndrome and type 2 diabetes, increasing the risk of complications. The main causes of death in NAFLD are cardiovascular disease and extrahepatic malignancy, but advanced liver fibrosis is a key prognostic marker, and the risk of death can be assessed using a combination of non-invasive tests. There is currently no approved therapy for NAFLD, although several drugs are in advanced stages of development. An analysis of clinical studies, their meta-analyses and literature reviews from the PubMed and MEDLINE databases was carried out for 18 keywords corresponding to the review topic, more than 5000 articles published in recent years were studied. The current understanding of epidemiology, natural history, pathogenesis, diagnosis, risk assessment, prevention and treatment of NAFLD is summarized.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, risk stratification, treatment, review

For citation: Kanorskii S. G. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):18-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29

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

Введение

За последние четыре десятилетия неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространённым хроническим заболеванием печени с глобальной распространённостью около 25% у взрослого населения [1]. Она признана имеющей двунаправленную связь с компонентами метаболического синдрома [2]. У менее чем 10% людей с НАЖБП развиваются осложнения, связанные с печенью, но они являются ключевым фактором, влияющим на прогноз. Среди многих людей с НАЖБП важно определить тех, кто имеет наивысший уровень риска. Из-за высокой распространённости НАЖБП она в настоящее время является наиболее быстро растущей причиной смертности, связанной с печенью, во всем мире [3] и становится важной причиной терминальной стадии болезни печени [4], первичного рака печени [5] и трансплантации печени, ассоциируется со значительным экономическим бременем.

Целью обзора литературы являлось обобщение современных представлений об эпидемиологии, естественном течении, патогенезе, диагностике, оценке риска, профилактике и лечении НАЖБП.

Методика поиска источников литературы

По теме работы проведен поиск исследований, метаанализов и обзоров литературы в базах данных PubMed и MEDLINE за последние 10 лет с ключевыми словами «non-alcoholic fatty liver disease», «non-alcoholic steatohepatitis», «NAFLD», «NASH», «fatty liver», «epidemiology», «prevalence», «incidence», «disease burden», «non-invasive tests», «liver fibrosis», «blood tests», «liver stiffness measurement», «natural history», «pathogenesis», «treatment», «pharmacotherapy» и «risk stratification». Предпочтение отдавалось высоко цитируемым статьям из ведущих журналов за последние пять лет, которые предоставляли основанное на доказательствах понимание НАЖБП. Найдено и изучено более 5000 статей, из которых для цитирования в настоящем обзоре отобран 71 источник.

Определение

НАЖБП — это печёночный компонент группы состояний, которые связаны с метаболическими нарушениями. Хотя гепатит с ожирением печени, приводящий к циррозу, описан Н. Thaler ещё в 1962 г. [6], термин «не-

алкогольный стеатогепатит» был впервые предложен J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [7]. НАЖБП определяется наличием стеатоза более 5% гепатоцитов в сочетании с факторами метаболического риска, в частности, ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа, но при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя (≥ 30 г в день для мужчин и ≥ 20 г в день для женщин) или других хронических заболеваний печени [8]. Текущая номенклатура предполагает, что НАЖБП — это, скорее, диагноз исключения. Продолжаются споры об ограничениях используемой терминологии и диагностических критериев [9,10]. В 2020 г. международная группа экспертов предложила концепцию метаболической дисфункции, связанной с жировой болезнью печени (то есть НАЖБП), чтобы подчеркнуть вклад кардиометаболических факторов риска развития и прогрессирования заболевания печени, в том числе у пациентов с другими заболеваниями печени [9]. Однако номенклатура НАЖБП в настоящее время не принята American Association for the Study of Liver Diseases (Американская ассоциация исследования болезней печени) и European Association for the Study of Liver Diseases (Европейская ассоциация изучения болезней печени).

НАЖБП — это общий термин для широкого спектра клинично-патологических данных. Гистологически НАЖБП включает континуум болезни от стеатоза с лёгким воспалением или без него (неалкогольная жирная печень) и подтип с воспалением и некрозом (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), который дополнительно характеризуется наличием гепатоцеллюлярного повреждения. Преобладающие факторы болезни могут существенно различаться среди пациентов с НАЖБП.

Эпидемиология и бремя болезни

НАЖБП в настоящее время является наиболее частой причиной хронической болезни печени во всем мире с распространённостью, которая варьируется от 13,5% в Африке до 31,8% на Ближнем Востоке [1], что, вероятно, вызвано различиями в потреблении пищи, физической активности, распределении жира в организме, социально-экономическом статусе и генетических факторах. В России по данным эпидемиологического исследования DIREG 2 с участием более 50 тыс. пациентов амбулаторных лечебно-профилактических учреждений распространённость НАЖБП составляла 37,3% [11]. Из-за её близкой связи с метаболическим синдромом НАЖБП широко

распространена у людей с СД 2 типа (47,3 – 63,7%) и с ожирением (до 80%) [12, 13]. Однако НАЖБП может развиваться и у некоторых людей с нормальным индексом массы тела (например, <25 кг/м² у европеоидов и <23 кг/м² у монголоидов), что описывается как НАЖБП без ожирения или худых. Эти пациенты обычно страдают центральным ожирением или имеют другие факторы метаболического риска.

Хотя цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома развиваются в течение 10 – 20 лет после постановки диагноза НАЖБП у менее 10% пациентов [14], абсолютные цифры значительны, учитывая высокий уровень распространённости НАЖБП. Согласно прогнозам, заболеваемость и экономическое бремя НАЖБП возрастут в ближайшие десятилетия [15]. Расходы системы здравоохранения особенно высоки у пациентов с НАЖБП и развитым фиброзом или СД 2 типа, нуждающихся в госпитализации [16].

Естественное течение

Связь между НАЖБП и общей смертностью остается неясной. Некоторые исследования выявляли незначительное повышение риска общей смертности по сравнению с населением в целом [17, 18], другие констатировали отсутствие связи между НАЖБП и смертностью [19]. НАЖБП – это гетерогенное состояние с различиями в степени тяжести, прогрессировании и клинических исходах, которые могут быть обусловлены разными преобладающими механизмами развития болезни [20]. В большинстве случаев у пациентов заболевание печени протекает стабильно или медленно прогрессирует, не приводя к циррозу или смерти, связанной с печенью. Тем не менее, у небольшой части пациентов с НАЖБП развивается выраженный фиброз и отмечается высокий риск развития терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Хотя фиброз может развиваться в печени, поражённой НАЖБП или НАСГ, прогрессирование фиброза происходит быстрее и чаще у людей с воспалением и некрозом [21]. Метаанализ исследований НАЖБП, оценивавший образцы парной биопсии печени, показал, что фиброз усугублялся на одну стадию (от исходной стадии фиброза 0) в среднем в течение 7,1 года для пациентов с НАСГ и на одну стадию через 14,3 года для пациентов с неалкогольным жировым гепатозом [22]. Гистологическая балльная система для опреде-

ления стадии фиброза варьирует от стадии 0 (нет фиброза) до стадии 4 (цирроз). Наличие выраженного фиброза (стадии 3 и 4) является ключевым прогностическим фактором — маркером исходов, связанных с печенью, и смертности [14, 23]. В метаанализе 13 исследований, включавших 4428 пациентов с НАЖБП, пациенты с фиброзом 4 стадии (цирроз) имели более высокие смертность от всех причин (относительный риск — 3,42 при 95% доверительном интервале от 2,63 до 4,46) и смертность, связанную с печенью (относительный риск — 11,13 при 95% доверительном интервале от 4,15 до 29,84), чем пациенты без фиброза [23].

Большинство людей с криптогенным циррозом печени (цирроз неизвестной причины) с сопутствующими метаболическими расстройствами без другой известной причины заболевания печени, скорее всего, имеют исход НАСГ [24]. Из-за высокой распространённости НАЖБП среди населения в настоящее время она является второй ведущей причиной терминальной стадии заболевания печени [25] и второй по частоте причиной первичного рака печени среди взрослых, ожидающих трансплантации печени в США [5]. Аналогично в Европе в настоящее время доля НАЖБП как причины трансплантации составляет 8,4% ежегодно среди всех людей, получающих трансплантат печени [26].

Несмотря на риск прогрессирования заболевания печени, ведущая причина смерти пациентов с НАЖБП — сердечно-сосудистые заболевания, за которым следует внепечёночное злокачественное новообразование (например, колоректальный рак или рак молочной железы). Эти причины смерти могут быть связаны с кардиометаболическими факторами риска, которые объединяют НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания, но всё ещё неясно, в какой степени НАЖБП играет прямую причинную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [27].

У больных с НАЖБП, особенно с клинически значимым фиброзом, отмечался более высокий риск тяжелой формы COVID-19 по сравнению с пациентами без НАЖБП [28].

Патогенез

Основной причиной НАЖБП является избыточное питание, которое вызывает расширение жировых отложений, а также накопление эктопического жира. В этом случае инфильтрация макрофагами висцеральной жировой ткани создает провоспалительное

состояние, которое способствует резистентности к инсулину. Неадекватный липолиз на фоне инсулинорезистентности приводит к стойко повышенной доставке жирных кислот к печени, которая наряду с повышенным липогенезом *de novo* подавляет её метаболическую способность. Нарушение баланса липидного метаболизма приводит к образованию большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. Это способствует клеточному стрессу (окислительному стрессу и стрессу эндоплазматического ретикулума), активации инфламмасом, апоптозу клеток и последующей стимуляции воспаления, регенерации тканей и фиброгенезу [29]. Воспалительные и профиброгенные макрофаги вовлечены в прогрессировании фиброза печени и способны играть роль в поддержании хронических воспалительных процессов в других тканях [30].

На эти патогенные пути НАЖБП влияет множество метаболических, генетических и связанных с микробиомом факторов, которые до конца не изучены. НАЖБП имеет наследственный компонент (однонуклеотидный полиморфизм в гене PNPLA3 предрасполагает к НАЖБП) с генетическими различиями между отдельными людьми, влияющими на риск развития заболевания в диапазоне 20 – 70% [31].

Стратификация риска и оценка степени тяжести заболевания

НАЖБП чаще всего диагностируется с помощью визуализации, хотя можно сделать заключение, исходя из оценки клинического риска, например, индекса ожирения печени, или идентифицировать болезнь гистологически. В повседневной практике наиболее часто используемым тестом является ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При нём стеатоз характеризуется яркой эхотекстурой печени и размытостью сосудистой сети печени [32]. Ультразвуковое исследование брюшной полости имеет два важных ограничения: 1) продвинутый фиброз может огрубить эхоструктуру печени и размыть изображение сосудов; 2) низкая чувствительность (<30%) при лёгком стеатозе. Измерение печеночного стеатоза с помощью магнитно-резонансной томографии может обнаружить долю жира всего в 5% и чувствительно к динамическим изменениям, но чаще используется в научных целях в клинических исследо-

ваниях для оценки эффективности лечения НАСГ, а не в повседневной практике [33].

СД 2 типа связан с более чем двукратным повышением риска развития фиброза печени, приводящего к осложнениям цирроза и смертности от болезней печени [34]. Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), нарушения липидного обмена с низкой концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности и высокой концентрацией триглицеридов, артериальная гипертензия также ассоциировались с повышенным риском тяжёлого поражения печени, хотя выраженность их влияния меньше, чем СД 2 типа [34]. Пациенты с НАЖБП старше 60 лет имеют более высокую распространённость выраженного фиброза печени в сравнении с более молодыми пациентами [35], что отражает более длительное существование нарушения обмена веществ и заболевания печени. Вариант гена PNPLA3 связан с гистологической тяжестью НАЖБП и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, а также смертностью от болезней печени и от всех причин [31,36].

Неинвазивные тесты для оценки тяжести заболевания

Клиницисты обычно используют концентрации ферментов печени (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) в сыворотке крови для наблюдения за пациентами и оценки тяжести заболевания печени. Однако концентрации ферментов печени могут быть нормальными у более половины пациентов с НАЖБП и плохо коррелируют с гистологической степенью тяжести патологии. Традиционно биопсия печени использовалась для характеристики и количественной оценки гистологических признаков стеатоза, воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза. Однако эта инвазивная процедура не подходит для широкого применения с целью оценки стадии заболевания, определения его прогрессирования или ответа на терапию. Кроме риска и стоимости биопсия печени склонна к смещению данных гистологической оценки при выполнении исследования как одним, так и разными специалистами [37]. Поэтому разработаны и подтверждены несколько неинвазивных тестов для проведения у пациентов с НАЖБП.

Среди гистологических признаков НАЖБП степень тяжести фиброза печени имеет наиболее сильную корреляцию с заболеваемостью и смертностью, связанными с печенью [23]. Простая оценка фиброза при НАЖБП в

баллах и индекс Fibrosis-4 включают демографические, клинические и рутинные лабораторные параметры, поэтому недороги в использовании.

Оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени в баллах

$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{индекс массы тела (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{нарушенная гликемия натощак или СД (да} = 1, \text{ нет} = 0) + 0,99 \times \text{отношение аспартатаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{концентрация альбумина в крови (г/дл)}$

- Пациенты с низким риском развития фиброза имеют оценку в баллах менее -1,455 (возраст <65 лет) или менее 0,12 (возраст ≥65 лет); оценка больше 0,675 указывает на продвинутый фиброз.

- Интерпретировать с осторожностью у пациентов моложе 35 лет, так как низкая оценка у них менее точна.

- Ограничение методики — высокий уровень промежуточных оценок.

Индекс фиброза печени Fibrosis-4

$\text{Возраст (годы)} \times \text{концентрация аспартатаминотрансферазы (Ед/л)}$

$\text{Количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{аланинаминотрансфераза (Ед/л)}}$

- Пациенты с низким риском развития фиброза имеют индекс менее 1,3 (возраст <65 лет) или менее 2,0 (возраст ≥65 лет); оценка выше 3,25 свидетельствует о продвинутом фиброзе.

- Интерпретировать с осторожностью у пациентов моложе 35 лет, так как низкая оценка у них менее точна.

Аспартатаминотрансфераза является важным компонентом в этих формулах оценки фиброза и имеет тенденцию к увеличению концентрации (относительно аланинаминотрансферазы) при выраженном фиброзе печени. Хотя общая точность этих балльных методик умеренна, они имеют высокое отрицательное прогностическое значение для исключения выраженного фиброза печени, особенно применимы в работе учреждений первичной медико-санитарной помощи. Пациенты с низкими показателями фиброза имеют низкий риск развития осложнений, связанных с печенью [38].

Визуализирующие методы оценки фиброза печени у пациентов при НАЖБП предполагают измерение жесткости печени с помощью ультразвукового исследования — эластографии (переходная эластография с контролем вибрации, эластография сдвиговой волной и

двухмерная эластография сдвиговой волной) и магнитно-резонансной эластографии. Среди этих методов переходная эластография получила наиболее широкое распространение, она является доступной и может быть использована в качестве теста по месту оказания медицинской помощи [39]. Одновременно можно оценить стеатоз печени по контролируемому параметру затухания ультразвука. Показатель жесткости печени в диапазоне 6,5 – 7,9 кПа с чувствительностью примерно 90% позволяет исключить фиброз 3 и 4 стадий, у пациентов с циррозом печени её жесткость обычно превышает 12 – 15 кПа [39, 40]. Показатель жесткости печени коррелирует с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы и осложненной цирроза [41]. Критерий Baveno VI объединяет показатель жесткости печени (≥20 кПа) по данным переходной эластографии с количеством тромбоцитов (<150 × 10⁹/л) для выявления больных с риском варикозного расширения вен пищевода, которые нуждаются в лечении. Он был проверен у пациентов с НАЖБП [42].

Профилактика, оценка и лечение неалкогольной жировой болезни печени в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и эндокринологических клиниках

Поскольку первичная медико-санитарная помощь является учреждением первого медицинского контакта для большинства больных, включая имеющих метаболические факторы риска, врачи этих учреждений играют ключевую роль в профилактике, диагностике, стратификации риска и лечении НАЖБП. В нескольких исследованиях изучалась первичная профилактика НАЖБП, и их результаты показывали, что повышение качества питания [43] и регулярное повышение физической активности [44] снижали риск развития НАЖБП даже среди людей с высоким генетическим риском [43].

Рекомендации гепатологических ассоциаций в отношении скрининга пациентов на НАЖБП противоречивы. Некоторые из них [8,45] рекомендуют скрининг в группах населения высокого риска (люди с ожирением, СД 2 типа или метаболическим синдромом), в то время как другие не рекомендуют его, что отчасти отражает недостаток доступных и эффективных терапевтических вмешательств [46]. Есть также опасения по поводу возможных последствий гипердиагностики НАЖБП, особенно в отношении потенциального вреда обследования и лечения, а также психосоциальных последствий установления диагноза [47].

Обычно у пациентов с диагностированной НАЖБП рекомендуется тестирование на продвинутой фиброз (стадия 3) и цирроз (стадия 4), хотя алгоритмы специфического тестирования различаются [48]. В целом мнение экспертов свидетельствует в пользу прагматичного, поэтапного подхода с применением простых и недорогих методик оценки фиброза (формулы балльной оценки фиброза при НАЖБП или Fibrosis-4) в качестве первого шага к выявлению лиц с низким риском фиброза, которых можно вести в условиях первичной медико-санитарной помощи. Людям с промежуточным или с высоким риском с учётом набранных баллов требуется дополнительное обследование с помощью доступной методики оценки фиброза (например, ультразвуковой эластографии), им может потребоваться направление на углубленное обследование по поводу заболевания печени, лечение выраженного фиброза. Пациенты с НАЖБП без выраженного фиброза при первоначальной оценке требуют постоянного мониторинга в учреждении первичной медико-санитарной помощи для выявления прогрессирования заболевания печени и повторного тестирования через 3 – 5 лет после первоначального обследования [49].

Больные СД 2 типа отличаются высокой распространённостью НАЖБП, у них с большей вероятностью развития выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с людьми без диабета [34]. Кроме того, мультиморбидность и полипрагмазия распространены у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, что указывает на необходимость междисциплинарного ведения для обеспечения их комплексных медицинских потребностей. В клиниках для специализированного лечения СД распространённость выраженного фиброза среди пациентов с НАЖБП составляет 10 – 20% [50], что в 2 – 4 раза выше, чем в первичном звене здравоохранения. American Diabetes Association (ADA, Американская диабетологическая ассоциация) рекомендует оценивать наличие неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с СД 2 типа и повышенным уровнем ферментов печени (аланинаминотрансферазы) или стеатозом печени по данным ультразвукового исследования [51]. Однако показатели уровня аланинаминотрансферазы часто неточны и находятся в пределах нормы у большинства больных с СД 2 типа и НАЖБП, из-за чего при таком подходе многие пациенты с клинически значимыми заболеваниями печени остаются недиагностированными.

Лечение неалкогольного стеатогепатита

Хотя распространённость НАСГ является значительной и возрастает в последнее время, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования остаются основными причинами смерти людей с НАЖБП [48]. Следовательно, лечение НАСГ требует целостного подхода, обеспечивающего минимизацию сердечно-сосудистого риска, уменьшение влияния факторов, вызывающих стеатоз и системное воспаление. Представляется логичным раннее начало НАЖБП на стадии стеатоза. К сожалению, различные способы фармакотерапии таких больных не получили международного признания из-за недостаточной доказательной базы, и основу лечения составляют немедикаментозные вмешательства.

Баланс между потреблением питательных веществ и затрачиваемой человеком энергией имеет решающее значение для развития НАЖБП и НАСГ. Центральное ожирение — важный патогенный фактор, влияющий посредством инсулинорезистентности и провоспалительных сигналов. Не вызывает возражений повышение физической активности, которое должно быть адаптировано к индивидуальным возможностям и предпочтениям. Диетические рекомендации должны включать ограничение калорийности и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, фаст-фуд). Питание с ограничением углеводов, в том числе так называемая средиземноморская диета, способствует разрешению стеатоза [52]. Потеря веса более чем на 5 – 7% уменьшает отложение жира в печени и приводит к редукции стеатогепатита, а при потере более 10% веса значительно уменьшается фиброз печени [53]. Бариатрическая хирургия не считается терапией первой линии из-за хирургического риска, но может привести у пациентов с выраженным ожирением к значительному (на 15 – 25%) устойчивому снижению веса с улучшением гистологических характеристик при НАСГ и фиброзе печени [54]. Снижение веса уменьшает проявления НАЖБП и всех связанных с ней сопутствующих кардиометаболических расстройств, что благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему и уменьшает риск злокачественных новообразований.

В настоящее время ещё нет терапии НАСГ, полностью одобренной FDA или European Medicines Agency (EMA, Европейское агентство по лекарственным средствам). Однако не-

сколько препаратов, доступных в настоящее время по другим показаниям, были изучены в исследованиях НАЖБП фазы 2b (они будут упоминаться ниже). Урсодезоксихолевая кислота, омега-3 жирные кислоты и метформин не показали положительного влияния на гистологию печени, которое могло бы являться объективным критерием эффективности терапии. В действующих российских рекомендациях «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение» в качестве средств лечения НАЖБ представлены витамин Е, урсодезоксихолиевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, S-аденозил-L-метионин, L-орнитин-L-аспартат, силибинин, таурин, гидролизат человеческой плаценты, морфолиний-метилтриазилил-тиоацетат, раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из мёда, цинарин, глицирризиновая кислота, фиксированная комбинация янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид; для коррекции дислипидемии рекомендуются статины, при инсулинорезистентности — метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа [55]. Это даёт право врачам применять все перечисленные средства для фармакотерапии НАЖБП в России. При более строгом рассмотрении доказательной базы в качестве возможного лечения у отдельных пациентов с НАСГ в других странах рекомендуются витамин Е и пиоглитазон [29, 46]. Польза витамина Е (d-α-токоферол) при НАСГ была показана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, в том числе в работе фазы 2b, в которой 84 участника получали витамин Е для уменьшения стеатоза и улучшения гистологических проявлений НАСГ у пациентов без СД или цирроза печени [56]. В рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с СД 2 типа и НАСГ на 18 месяцев назначались только витамин Е (n = 36), комбинированная терапия витамином Е и пиоглитазоном (n = 37) или плацебо (n = 32). Только в группе комбинированной терапии была достигнута «гистологическая» конечная точка (уменьшение проявлений НАСГ более чем на два балла без усиления фиброза) [57]. Витамин Е следует рассматривать с учётом его потенциальных неблагоприятных эффектов, которые включают повышенный риск кровотечения, связь более высоких доз с геморрагическим инсультом, сердечной недостаточностью и раком предстательной железы [46]. Хотя статины не вызывают заметного позитивного гистологического влияния при НАСГ, они безопасны и их следует

использовать для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов с НАЖБП.

Пиоглитазон уменьшает печёночный стеатоз, воспаление с некрозом, может уменьшать фиброз [58]. Но вместе с повышением чувствительности к инсулину пиоглитазон способствует увеличению массы тела (на 2,4 – 4,8 кг), задержке жидкости (поэтому противопоказан при тяжёлой сердечной недостаточности), потере костной массы, может увеличивать риск рака мочевого пузыря.

Для лиц с СД 2 типа постоянно расширяется перечень гипогликемизирующих средств, которые обладают кардио- и нефропротективным эффектами [59]. Некоторые из этих препаратов, включая несколько агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в настоящее время изучены в исследованиях второй и третьей фаз, что позволяло оценить их эффективность в отношении одобренных FDA гистологических конечных точек (разрешение НАСГ без увеличения фиброза, уменьшение фиброза на одну стадию или больше без обострения НАСГ). Препараты этих классов имеют дополнительное преимущество, вызывая потерю массы тела пациентов. В исследовании второй фазы семаглутид в дозе 0,4 мг/сутки подкожно был более эффективен, чем лираглутид, и обеспечивал снижение веса больных с ожирением (средний индекс массы тела — 39,3 кг/м²) на 13,8% за 52-недельный период, имея аналогичную переносимость [60]. В рандомизированном контролируемом исследовании третьей фазы семаглутид в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю подкожно снижал вес у 1961 пациента с ожирением или избыточной массой тела в среднем на 15,3 кг при наблюдении в течение 68 недель [61]. В июне 2021 г. FDA утвердила показание для семаглутида — хронический контроль веса у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² или выше, у которых есть хотя бы одно заболевание, связанное с весом, или у пациентов с индексом массы тела 30 кг/м² или выше. В рандомизированном контролируемом исследовании второй фазы подкожное введение семаглутида в дозе 0,4 мг/сутки сопровождалось разрешением НАСГ без увеличения фиброза у 59% пациентов по сравнению с 17% в группе плацебо (p < 0,001) [62]. Трудно определить зависимость наблюдавшегося эффекта от снижения массы тела, но полученные результаты представляют собой самый высокий показатель разрешения НАСГ, о котором когда-либо сообщалось в подобных исследованиях.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа уменьшали печеночный стеатоз, воспаление с некрозом и уровень ферментов печени по результатам нескольких небольших рандомизированных контролируемых исследований с использованием неинвазивных тестов и неконтролируемой парной биопсии печени [63].

Многочисленные препараты с разными механизмами действия, направленными на липидный обмен, воспаление или фиброз, разрабатываются для лечения НАСГ [29, 64]. Для получения полного одобрения FDA терапевтическое вмешательство должно продемонстрировать клинически значимое преимущество, определённое как улучшение самочувствия пациента, его функционального статуса или выживаемости. Поскольку у большинства пациентов с НАСГ имеются специфические проявления болезни, для одобрения препаратов требуется уменьшение развития связанных с печенью событий или смертности. С учётом течения НАСГ часто требуются десятилетия, чтобы показать влияние лечения на связанные с печенью события или смертельный исход даже при наличии выраженного фиброза. Ещё труднее доказать подобную эффективность вмешательства у пациентов с НАЖБП. Поэтому проводимые исследования в основном сосредоточены на суррогатных конечных точках, таких как динамика гистологической картины, которые с достаточной вероятностью трансформируются в клинически значимое преимущество. FDA рассматривает любую из двух упоминавшихся гистологических конечных точек для условного одобрения терапевтического средства лечения НАСГ. Между тем ЕМА требует статистически значимого улучшения обеих гистологических конечных точек. В качестве альтернативы, если терапевтическое средство оценивается по его антифибротическому действию, требуется продемонстрировать его эффективность в уменьшении фиброза на две или более стадии.

REGENERATE (n = 931) — первое успешное исследование третьей фазы, оценивавшее две дозы обетихоловой кислоты, мощного агониста фарнезоидного X-рецептора, в сравнении с плацебо, в котором удалось получить значимое различие событий первичной конечной точки (уменьшение фиброза на одну стадию или более без обострения НАСГ), что подтвердило результаты исследования FLINT фазы 2b [65]. Хотя влияние обетихоловой кислоты являлось статистически значимым, величина эффекта была небольшой, что подтвержда-

ет идею о том, что для адекватного лечения большинства пациентов требуется комбинированная терапия. С помощью обетихоловой кислоты не удалось достичь разрешения НАСГ, но индивидуальные гистологические особенности болезни (стеатоз, воспаление и баллонная дистрофия гепатоцитов) редуцировали. К сожалению, наблюдались два побочных эффекта препарата, снижавшие энтузиазм по поводу условного одобрения FDA обетихоловой кислоты. Во-первых, это зуд, частота которого в исследовании составляла 51% у пациентов, получавших препарат по 25 мг/сутки, 28% — по 10 мг/сутки и 19% — в группе плацебо. Возможность и степень уменьшения зуда с помощью других лекарств или снижения дозы обетихоловой кислоты при сохранении её эффективности неизвестны. Во-вторых, это повышение уровня липопротеинов низкой плотности, прямо связанное с ингибированием обетихоловой кислотой фермента CYP7A1, которое можно ограничить с помощью статинов [66]. Сердечно-сосудистый эффект увеличения концентрации липопротеинов низкой плотности или его снижения с помощью статинов на фоне лечения обетихоловой кислотой (в более широком смысле — при ингибировании CYP7A1) пока не известен. Решение FDA 2020 г. отложить условное одобрение обетихоловой кислоты до тех пор, пока не появятся дополнительные данные об эффективности и безопасности, отражает эти сомнения. Ожидаются результаты продолжения исследования REGENERATE для оценки клинических исходов. Отдалённые результаты могут позволить пересмотреть заключение FDA в будущем.

Некоторые препараты находятся на продвинутой стадии разработки лечения НАСГ. Несколько исследований фазы 2b, показавших эффективность лечения в отношении уменьшения жировых отложений и гистологических конечных точек, получили продолжение в исследованиях третьей фазы, которые предоставят более точные данные [67, 68]. По-видимому, большинству пациентов с НАСГ в будущем будет проводиться комбинированная терапия, состоящая из основного и дополнительного средств с учётом индивидуальных особенностей больных. Примером исследования новой комбинации препаратов является проект ATLAS (n = 392), показавший тенденцию к большему снижению фиброза при лечении циклофесксом (нестероидный агонист фарнезоидного X-рецептора) и фирсокостатом (ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы), чем при монотерапии каждым

из них (улучшение у 21% против 12% больных), у пациентов с НАСГ и фиброзом третьей или четвертой стадий [69]. Это комбинированное лечение чаще приводило к снижению проявлений НАЖБП на два или более балла, чем у получавших монотерапию. Продолжается поиск других более эффективных комбинаций лекарственных средств.

Заключение и перспективы

НАЖБП в значительной степени недооценивается медицинскими работниками и широкой общественностью. Внедрение стратегий выявления и надлежащего ведения пациентов из группы риска с прогрессирующим фиброзом потребует активных действий со стороны врачей первичной медико-санитарной помощи, эндокринологов и других специалистов, которые лечат пациентов с метаболическими факторами риска. Необходимы комплексные меры системы здравоохранения для устранения факторов риска НАЖБП, в первую очередь ожирения [70].

Разработку высокоэффективных терапевтических вмешательств затрудняет постоянная опора на биопсию печени для диагности-

ки патологии. Всё ещё не существует надежного биомаркера, с помощью которого можно точно диагностировать НАЖБП и определять её стадию [71]. В будущем диагностический биомаркер в сочетании с прогностическим биомаркером должны позволить идентифицировать лиц с высоким риском, на ведение которых целесообразно направить ресурсы системы здравоохранения. Возможность фенотипирования пациентов с НАЖБП позволит более точно, чем в настоящее время, формулировать прогноз, подбирать адекватную терапию и прогнозировать ответ на вмешательство. Усовершенствование терапевтической стратегии на основе продуманного комбинированного лечения, адаптированного к индивидуальным особенностям болезни, необходимо для повышения эффективности терапии и изменения отношения к скринингу НАЖБП.

Независимо от будущего прогресса диагностических тестов и медикаментозного лечения, здоровый образ жизни и снижение веса по-прежнему будут иметь решающее значение для профилактики и терапии НАЖБП, поскольку ожирение является основной причиной этого распространенного заболевания и сопутствующих метаболических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
3. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605-1616. doi: 10.1002/hep.31173.
4. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi: 10.1002/hep.29466.
5. Kelley R.K., Greten T.F. Hepatocellular Carcinoma – Origins and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(3):280-282. doi: 10.1056/NEJMcibr2106594.
6. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1962;335:180-210. PMID: 13920484
7. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-438. PMID: 7382552
8. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
9. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
10. Younossi Z.M., Rinella M.E., Sanyal A., Harrison S.A., Brunt E.M., Goodman Z., et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology*. 2021;73(3):1194-1198. doi: 10.1002/hep.31420.
11. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., et al. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United European Gastroenterology Journal*. 2015;3(1):344-345.
12. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
13. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review

- and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
14. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-1554. doi: 10.1002/hep.27368.
 15. Estes C., Chan H.L.Y., Chien R.N., Chuang W.L., Fung J., Goh G.B., et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(8):801-811. doi: 10.1111/apt.15673.
 16. Allen A.M., Van Houten H.K., Sangaralingham L.R., Talwalkar J.A., McCoy R.G. Healthcare cost and utilization in nonalcoholic fatty liver disease: real-world data from a large U.S. claims database. *Hepatology.* 2018;68(6):2230-2238. doi: 10.1002/hep.30094.
 17. Liu Y., Zhong G.C., Tan H.Y., Hao F.B., Hu J.J. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):11124. doi: 10.1038/s41598-019-47687-3.
 18. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J., Coward A., Somers V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67(5):1726-1736. doi: 10.1002/hep.29546.
 19. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J., Bi J., Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:33386. doi: 10.1038/srep33386.
 20. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
 21. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62(5):1148-1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
 22. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643-654.e1-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
 23. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattenberg J.M., et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1611-1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
 24. Younossi Z., Stepanova M., Sanyal A.J., Harrison S.A., Ratziu V., Abdelmalek M.F., et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: adverse outcomes without treatment options. *J Hepatol.* 2018;69(6):1365-1370. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.013.
 25. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-555. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
 26. Haldar D., Kern B., Hodson J., Armstrong M.J., Adam R., Berlakovich G., et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019;71(2):313-322. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.011.
 27. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020;69(9):1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
 28. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020;69(8):1545-1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611.
 29. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
 30. Lefere S., Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism. *JHEP Rep.* 2019;1(1):30-43. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004.
 31. Eslam M., George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(1):40-52. doi: 10.1038/s41575-019-0212-0.
 32. Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int.* 2015;35(9):2139-2146. doi: 10.1111/liv.12840.
 33. Caussy C., Reeder S.B., Sirlin C.B., Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology.* 2018;68(2):763-772. doi: 10.1002/hep.29797.
 34. Jarvis H., Craig D., Barker R., Spiers G., Stow D., Anstee Q.M., et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100.
 35. Pitisuttithum P., Chan W.K., Piyachaturawat P., Imajo K., Nakajima A., Seki Y., et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: the GOASIA study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):88. doi: 10.1186/s12876-020-01240-z.
 36. Krawczyk M., Liebe R., Lammert F. Toward genetic prediction of nonalcoholic fatty liver disease trajectories: PNPLA3 and beyond. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1865-80.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.053.
 37. Davison B.A., Harrison S.A., Cotter G., Alkhouri N., Sanyal A., Edwards C., et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol.* 2020;73(6):1322-1332. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.025.
 38. Hagström H., Talbäck M., Andreasson A., Walldius G., Hammar N. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(1):200-214. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.008.
 39. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzis E., Anstee Q.M., Sheridan D., et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717-1730. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.042.

40. Siddiqui M.S., Vuppalanchi R., Van Natta M.L., Hallinan E., Kowdley K.V., Abdelmalek M., et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):156-163.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.043.
41. Shili-Masmoudi S., Wong G.L., Hiriart J.B., Liu K., Chermak F., Shu S.S., et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40(3):581-589. doi: 10.1111/liv.14301.
42. Petta S., Sebastiani G., Bugianesi E., Viganò M., Wong V.W., Berzigotti A., et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(4):878-885. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.019.
43. Ma J., Hennein R., Liu C., Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved diet quality associates with reduction in liver fat, particularly in individuals with high genetic risk scores for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2018;155(1):107-117. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.038.
44. Gerage A.M., Ritti-Dias R.M., Balagopal P.B., Conceição R.D.O., Umpierre D., Santos R.D., et al. Physical activity levels and hepatic steatosis: a longitudinal follow-up study in adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):741-746. doi: 10.1111/jgh.13965.
45. Wong V.W., Chan W.K., Chitturi S., Chawla Y., Dan Y.Y., Duseja A., et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—part 1: definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):70-85. doi: 10.1111/jgh.13857.
46. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
47. Rowe I.A. Too much medicine: overdiagnosis and over-treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(1):66-72. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30142-5.
48. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
49. Tsochatzis E.A., Newsome P.N. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(7):509-517. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30077-3.
50. Younossi Z.M., Tampi R.P., Racila A., Qiu Y., Burns L., Younossi I., et al. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care.* 2020;43(2):283-289. doi: 10.2337/dc19-1113.
51. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S40-S52. doi: 10.2337/dc21-S004.
52. Gepner Y, Shelif I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019;71(2):379-388. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013.
53. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-378.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
54. Lassailly G., Caiazzo R., Ntandja-Wandji L.-C., Gnemmi V., Baud G., Verkindt H., et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1290-1301.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.006.
55. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;185(1):4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
56. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-1685. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
57. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Subbarayan S.K., Lai J., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1481-1488. doi: 10.2337/dc19-0167.
58. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305-315. doi: 10.7326/M15-1774.
59. Marx N., Davies M.J., Grant P.J., Mathieu C., Petrie J.R., Cosentino F., et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):46-52. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30343-0.
60. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S., et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
61. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingvay I., et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
62. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
63. Hsiang J.C., Wong V.W. SGLT2 inhibitors in liver patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2168-2172.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.021.
64. Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1984-1998.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.051.
65. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z., et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
66. Pockros P.J., Fuchs M., Freilich B., Schiff E., Kohli A., Lawitz E.J., et al. CONTROL: a randomized phase 2 study of obet-

- icholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int.* 2019;39(11):2082-2093. doi: 10.1111/liv.14209.
67. Harrison S.A., Bashir M.R., Guy C.D., Zhou R., Moylan C.A., Frias J.P., et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2019;394(10213):2012-2024. doi: 10.1016/S0140-6736-(19)32517-6.
68. Harrison S.A., Neff G., Guy C.D., Bashir M.R., Paredes A.H., Frias J.P., et al. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2020; 160:219-231.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.004.
69. Loomba R., Nouredin M., Kowdley K.V., Kohli A., Sheikh A., Neff G., et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH. *Hepatology.* 2021;73(2):625-643. doi: 10.1002/hep.31622.
70. Lazarus J.V., Colombo M., Cortez-Pinto H., Huang T.T., Miller V., Ninburg M., et al. NAFLD—sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):377-379. doi: 10.1038/s41575-020-0315-7.
71. Wai J.W., Fu C., Wong V.W. Confounding factors of non-invasive tests for nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2020;55(8):731-741. doi: 10.1007/s00535-020-01686-8.

Информация об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru.

Information about the author

Sergey G. Kanorskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, The Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204 E-mail: kanorskysg@mail.ru.

Получено / Received: 17.07.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39

В ЛАБИРИНТАХ ПАТОГЕНЕЗА: ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И МЕТАМОРФОЗЫ ОБЛИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

А.В. Ткачев, А.В. Мкртчян, К.Е. Мазовка, Е.Г. Боханова

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

Цель данного обзора — объединить данные исследований, основанных на оценке влияния окружающей среды на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). В обзоре отражены факторы окружающей среды, оказывающие влияние на заболеваемость ВЗК, а также рассмотрены предикторы, модифицирующие течение заболеваний.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, факторы окружающей среды, обзор

Для цитирования: Ткачев А.В., Мкртчян А.В., Мазовка К.Е., Боханова Е.Г. В лабиринтах патогенеза: окружающая среда и метаморфозы облика ВЗК. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):30-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39

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

IN THE LABYRINTHS OF PATHOGENESIS: THE ENVIRONMENT AND METAMORPHOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A.V. Tkachev, L.S. Mkrtchyan, K.E. Mazovka, E.G. Bohanova

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

The purpose of this review is to combine evidence from studies based on environmental impacts on inflammatory bowel disease. The review reflects the environmental factors influencing the incidence of IBD, and also considers the predictors that modify the course of the diseases.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, environmental factors, review

For citation: Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Mazovka K.E., Bohanova E.G. In the labyrinths of pathogenesis: the environment and metamorphosis of IBD. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):30-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39

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

Введение

Существует очень мало заболеваний, которые бы за последние десятилетия поменяли свой облик в такой степени, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Доказано наличие генетической предрасположенности к ВЗК, что тем не менее не объясняет различия в частоте возникновения заболевания и даёт основание предположить, что факторы окружающей среды также оказывают влияние на частоту встречаемости ВЗК [1, 2]. Наряду с этим есть предположение, что рост заболеваемости ВЗК в последние годы связан

с такими причинами, как накопление в популяции мутаций, применение различных лекарственных средств и воздействие факторов окружающей среды, в качестве которых преимущественно рассматривается курение, стресс, непереносимость лактозы, аппендэктомия, инфекции и вакцинации, питание (употребление рафинированных углеводов и некоторых жирных кислот), приём лекарств (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы), а также факторы, воздействующие на субъект после рождения и / или в детстве (искусственное вскармливание и высокий уровень гигиены), а также ухудшение экологической ситуации [3, 4, 5].

Эпидемиологические особенности

Поиск средовых факторов, связанных с развитием ВЗК, приводит к особенностям эпидемиологии этих заболеваний в разных регионах мира. Впервые рост заболеваемости ВЗК регистрировали после Второй Мировой войны в Северной Европе и Северной Америке. Затем эти заболевания всё чаще стали выявляться в Центральной и Западной Европе, Японии и Австралии, а потом и в Южной Америке и Восточной Европе, и только в последнее десятилетие — в Азиатско-Тихоокеанском регионе [1, 2, 6, 7, 8].

Показательными являются данные, свидетельствующие о воздействии факторов окружающей среды на течение ВЗК. К таким данным относится риск развития заболеваний в популяциях у населения, которое мигрировало из регионов с низким риском в регионы повышенного риска [9]. Подобный феномен имеет место и у африканских аборигенов по сравнению с выходцами из Африки, проживающими в США. Так у африканских аборигенов ВЗК практически не развивается, а у африканского населения, которое иммигрировало в США, частота этих заболеваний сопоставима с таковой среди белых американцев [10]. То есть наблюдается следующая тенденция: субъекты с заданной совокупностью генов повышают свои шансы на возникновение ВЗК только тогда, когда на наследственную predisposition накладываются средовые факторы, имеющиеся в высокоразвитых регионах мира с большей заболеваемостью.

В 1963 г. Acheson и Nefzger выдвинули предположение о наличии взаимосвязи между жизнью в городе и ЯК. Многочисленные исследования впоследствии выявили увеличение частоты случаев БК и ЯК в наиболее населенных районах. Однако в дальнейшем результаты проводимых исследований были разнородными: часть из них не установила взаимосвязь, другая не подтвердила ассоциацию. Важно определить, выше ли риск развития ВЗК в популяции, проживающей в городских условиях, так как влияние факторов окружающей среды более выражено в городских условиях. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа, в котором была продемонстрирована ассоциация, указывающая на увеличение риска развития ВЗК, в том числе БК у городских жителей [11].

Гигиена

В конце 80-х гг. отмечался резкий рост атрофических заболеваний. Группой исследовате-

лей была выдвинута «гигиеническая теория», которая заключалась в том, что улучшение гигиенической культуры и уменьшение размеров семей приводило к уменьшению микробной нагрузки и, как следствие, к формированию неадекватного иммунного ответа, например, к развитию аутоиммунных заболеваний и аллергических реакций [10]. В дальнейшем в рамках этой теории было выдвинуто предположение об «обеднении» микробиоты, как возможной причине развития ВЗК [12, 13]. Предполагалось, что изменение микрофлоры кишечника, возникающее в результате изменения характера питания и применения антибактериальных средств, привело к нарушению микробно-опосредованному механизму иммунологической толерантности [12]. Позднее появились свидетельства, что данная теория не может быть экстраполирована на людей по всему миру, однако, может быть применима к популяциям в странах с высоким уровнем миграции из слаборазвитых в развитые страны [13].

Питание

Последние годы много внимания уделяют влиянию характера питания на формирование кишечного микробиома [14]. Также известно, что кишечная микробиота не только является важнейшим компонентом патогенеза ВЗК, но и становится важной мишенью для «натаскивания» иммунитета [15].

Пища может воздействовать на кишечное воспаление, влияя на некоторые сигнальные пути, такие как изменение кишечного микробиома в результате воздействия на кишечную проницаемость и прямое воздействие пищевых элементов в качестве антигенов [16].

В систематическом обзоре 19 исследований (198 исследований «случай – контроль» и однокогортное у пациентов с ЯК и БК) было показано, что риск развития ЯК увеличивается при высоком уровне потребления следующих жиров: полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), омега-6 жирные кислоты, насыщенные жиры [17]. Например, у мышей диета с высоким содержанием жиров ухудшает течение колита, индуцированного декстран сульфатом натрия, вероятно, посредством увеличения Т-натуральных киллеров и снижением циркулирующих Т-регуляторных клеток [18]. Было показано, что употребление пищи с высоким содержанием пищевых волокон, особенно фруктов и крестоцветных овощей (капусты — бело- и краснокочанной, цветной, брокколи, кольраби, спаржевой, пекинской,

а также рукколы, шпината, редьки, репы, редисы, кресс-салаты и др.) снижает риск развития БК, но не ЯК [19]. Подобные результаты были также получены в другом исследовании, выявившем положительное влияние при употреблении 22.1 г/день [17]. В ряде исследований было показано, что семена подорожника овального обладают противовоспалительной активностью [20], будучи эффективными также, как и препараты месалазина, для поддержания ремиссии. Однако результаты дальнейших исследований не нашли подтверждения вышеописанным фактам [21].

Курение

Связь между ВЗК и курением давно подтверждена в многочисленных исследованиях, тем не менее до сих пор механизм реализации негативного влияния курения на ВЗК остается неясным [23 – 25].

Предполагается, что при ЯК может наблюдаться снижение продукции ФНО-альфа посредством воздействия никотина на $\alpha 7$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, увеличение продукции ИЛ-10 под воздействием оксида углерода в сигаретном дыме, увеличение продукции муцина, снижении экспрессии ИЛ-8, снижение кровоснабжения прямой кишки и пораженной ткани кишечника [24]. При БК увеличение уровня оксида углерода из сигаретного дыма может вести к нарушению вазодилатации в микроциркуляторном русле в зонах хронического воспаления, в последствии развития ишемии, формированию язвенных дефектов и фиброза [24].

Примечательным и до сих пор необъяснимым оказался факт того, что курение противоположно воздействует на разные формы ВЗК: ухудшает течение БК, но ведёт к формированию рефрактерности к проводимой терапии, увеличивает риск осложнений - формирование стриктур, свищей и хирургического лечения [25 – 27]. Напротив, отказ от курения приводит к снижению частоты обострений, снижению потребности в глюкокортикостероидах и иммуносупрессивной терапии [25, 26, 28]. Также имеется связь курения и более высокой частоты обострений БК [25, 26]. По данным литературы отказ от курения снижает риск развития обострения БК на 32% по сравнению с курильщиками [25].

В то же время имеет место протективное влияние курения на характер течения ЯК [24]. Было показано, что риск развития ЯК значительно увеличивается в первые 2 – 5 лет после отказа от курения остается повы-

шенным на протяжении 20 лет [23]. Также необходимо отметить, что у курильщиков отмечается более мягкое течение заболевания, которое характеризуется низкой частотой госпитализации, снижением потребности в глюкокортикостероидах, что определяет более благоприятный прогноз, чем у некурящих пациентов [29]. Тем не менее, частота госпитализации и колэктомии отмечается чаще у курильщиков, которые прекратили курить до начала заболевания. Показана связь между курением и более низкой частотой обострений и колэктомии [30, 31]. В большинстве наблюдательных исследований и мета-анализов были получены доказательства взаимосвязи курения и ВЗК. Стоит отметить, что пассивное курение в детстве не рассматривается как фактор, влияющий на риск возникновения БК [25].

Несмотря на то, что механизмы влияния курения на ВЗК остаются неясными [24], курение относят к модифицируемым факторам риска. И всё же ввиду негативного влияния курения на весь организм оно не может быть рекомендовано пациентам с ЯК.

Стресс

Под влиянием стресса развивается дисбаланс в работе гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС), функционировании надпочечников, что ведёт к активации ГГС, стимуляции надпочечников и, как следствие, синтезу различных цитокинов. В ряде работ было показано, что стресс повышает риск развития рецидива и ЯК, и БК [3]. В Кохрейновском обзоре представлено 21 исследование, в которых участвовало 1745 человек. Было показано, что применение различных психологических техник, целью которых является снижение уровня стресса, не ведёт к улучшению течения и/или наступлению ремиссии ВЗК [32].

Экологические факторы

В последние годы отмечается увеличение загрязнения воздуха, особенно в развивающихся странах Азии, что связано с быстрой индустриализацией [33, 34]. Влияние на кишечник может осуществляться посредством вдыхания поллютантов, загрязнения пищи и воды. Было показано, что экспозиция диоксида углерода и оксида азота может увеличивать риск раннего начала ЯК и БК [34] посредством влияния на кишечную микробиоту, однако научных данных, подкрепляющих данную теорию, недостаточно [35].

Загрязнение питьевой воды различными частицами может индуцировать системные эффекты, которые влияют на уровень заболеваемости ВЗК, частоту обострений, а также эффективность терапии ВЗК [36]. В бутилированной воде были обнаружены антагонисты рецепторов стероидов, которые могут влиять на эффективность терапии [37]. Это связывают с использованием таких химических соединений, как фталевая кислота при производстве пластиковых изделий и нонилфенолов при производстве различных растворителей, моющих средств и т.д.

Санитарно-гигиенические мероприятия

За последние десятилетия широкое распространение вакцинации и санитарно-профилактических мероприятий привело к изменению взаимодействия между человеком и микробами в окружающей среде, что, вероятно, ведёт к изменению видового состава кишечной микробиоты и, соответственно, к дисбалансу между защитными и патогенными бактериями [12]. Проведено исследование, в рамках которого было показано, что лица, иммигрировавшие в Канаду в молодом возрасте, имеют повышенный риск развития ВЗК. Дети иммигрантов из Африки, Юго-Восточной Азии, Северной Америки и Восточной Европы, рождённые в Канаде, имеют одинаковые риски с детьми не-иммигрантов [38]. При этом частота возникновения ВЗК среди детей иммигрантов из этих стран остается низкой.

Имеются неоднородные данные о взаимосвязи между социально-экономическим статусом и риском развития ВЗК. В Канаде были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии связи с социально-экономическим статусом и риском развития ВЗК [39], схожие данные получены и во Франции [40]. Последние результаты исследований, выполненных в Китае, указывают на более высокий уровень заболеваемости в развитых регионах страны, что связывают с высоким социально-экономическим уровнем жизни, несмотря на то что исторически данный регион характеризуется низким уровнем заболеваемости ВЗК [41].

Микробиом кишечника

Качественные и количественные метаморфозы состава кишечной флоры в первые годы жизни определяют риск развития аутоиммунных заболеваний и ВЗК с течением времени. Такая концепция подкреплена доказатель-

ствами, следующими из эпидемиологических анализов, в которых отслеживалась корреляция времени назначения антибиотиков у детей с риском возникновения ВЗК во взрослом возрасте [42]. Вышеописанная взаимосвязь имеет особую клиническую значимость: чем раньше и чем в большем количестве назначаются антибактериальные препараты, тем больше риск развития ВЗК в дальнейшем.

Не утратили своей актуальности и данные об аллергических аспектах при ЯК, так как у большинства больных ЯК регистрируется непереносимость компонентов молока, яиц и злаков, что даже подтверждено наступлением клинического улучшения симптомов заболевания при исключении указанных продуктов из рациона пациентов [43].

Инфекции

Состав кишечной микрофлоры пациентов с ВЗК значительно отличается от микрофлоры здоровых людей [44, 45]. Однако, несмотря на это, выявить патоген, который мог бы вызывать ВЗК, так и не удалось. Существует предположение о том, что ряд микроорганизмов кишечника, которые традиционно не вызывают воспалительный ответ, под влиянием определенных факторов окружающей среды могут вести к развитию воспаления и опосредованно к заболеванию [46]. Это дало возможность предположить, что этиологическим фактором, ведущим к нарушению состава кишечной микрофлоры у больных ВЗК, необязательно является патогенный микроорганизм — скорее, дисбаланс симбиотических микроорганизмов [46, 47]. В исследованиях на животных и людях было показано, что недостаточная популяция или нарушение функции Т-регуляторных клеток являются главным звеном в патогенезе ревматоидного артрита, астмы, диабета 1 типа и ВЗК [48]. Понятие дисбиоз включает себя нарушения в составе кишечной микробиоты, при этом количество симбионтов снижается и / или патобионтов — увеличивается. Разнообразные причины этих изменений микробиоты до сих пор остаются неизвестными, однако результатом является развитие неспецифического воспаления, которое может являться триггером для развития ВЗК у генетически предрасположенных субъектов. Это воспаление может быть спровоцировано инфекционным процессом вирусной, бактериальной или грибковой этиологии. Таким образом, предшествующие инфекции могут вести к ВЗК у пациентов с генетической предрасположенностью, вместе с тем наличие

данных заболеваний может являться фактором риска кишечных инфекций. Бактериальные инфекции могут рассматриваться как провоцирующий фактор рецидива ВЗК [49 – 51]. *Cl.difficile*-инфекция (КИ) у пациентов ВЗК связана со значимой тяжестью заболевания. У госпитализированных больных ВЗК и КИ риск смерти в четыре раза выше, чем без ВЗК-КИ [50]. Иногда рецидивирование ВЗК связывают с цитомегало-, герпесвирусными инфекциями, инфекцией Эпштейн-Барра или с наличием сопутствующего инфекционного заболевания, которые возникают у пациентов ВЗК [52 – 55]. Однако в настоящее время связь между ВЗК и вирусами не доказана.

На сегодняшний день возможным объяснением роста заболеваемости ВЗК в развивающихся странах является снижение уровня паразитарных заболеваний, которые обладают иммуномодулирующими свойствами (так называемая «гигиеническая теория») [56]. При гельминтозах отмечается увеличение секреции ИЛ10, который подавляет секрецию Th1, иммунный ответ и колит на мышиных моделях ВЗК [57]. Опубликованы результаты одного рандомизированного контролируемого исследования безопасности и эффективности, модифицированного *Trichuris Suis* у пациентов с БК, где не было зарегистрировано значимых нежелательных явлений [58]. В рамках последующих систематических обзоров был сделан вывод о недостаточности данных, которые бы позволили сделать положительное заключение об эффективности и безопасности использования гельминтов для лечения ВЗК [59].

Лекарственные средства

Триггерным фактором развития и / или обострения ВЗК, по мнению некоторых исследователей, также может быть бесконтрольный прием таких лекарственных препаратов, как неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и оральные контрацептивы (ОК) [5].

Действие НПВС связано с влиянием на активность циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и -2. Известно, что ЦОГ-1 присутствует в определенном количестве в некоторых тканях, когда ЦОГ-2 является ферментом, активируемым при воспалении. ЦОГ-1 участвует в синтезе простагландинов в кишечнике для поддержания эпителиального барьера кишечника, продукции защитной слизи, а ЦОГ-2 участвует в воспалении. Простагландины способствуют развитию воспаления, продукции слизи и уси-

лению кровотока в кишечнике, то есть НПВС ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Теоретически ингибирование ЦОГ-2 могло бы оказывать положительное влияние на воспаление, уменьшая его, однако роль других медиаторов воспаления до конца остается неизвестной, эффекты ингибирования ЦОГ-2 полностью не установлены. Следует помнить и о том, что ЦОГ-1 играет защитную роль в отношении кишечного эпителия, а применение НПВС может вызывать или ухудшать течение ВЗК посредством нарушения барьера между иммунной системой и кишечными антигенами. Тем не менее, причинной связи между использованием НПВС и заболеваемостью ВЗК установлено не было [60].

Необходимо отметить, что применение высоких доз НПВС у больных ВЗК связано с увеличением активности ЯК и БК, тогда как применение низкодозовой терапии НПВС не ассоциировалось с увеличением активности БК [61].

В рамках исследований, касающихся развития рецидива ВЗК, полученные данные неоднородны. При приеме неселективных НПВС в течении девяти дней частота рецидива ВЗК составила 17 – 28% [62]. Применение ингибиторов ЦОГ-2 также ассоциировано с развитием рецидива заболевания у пациентов с БК и ЯК, указывая на то, что использованию любых НПВС, как селективных, так и неселективных, ассоциированы с развитием рецидива у больных ВЗК [63]. Вместе с тем было показано, что использование коротких курсов НПВС у больных с такими внекишечными проявлениями ВЗК, как артралгии и артриты, не увеличивает частоту обострений и обладает хорошим профилем безопасности [64].

Антибактериальные препараты широко используются в терапии ВЗК в настоящее время. При приеме антибиотиков имеет место избирательное подавление и изменение кишечной микробиоты [65, 66]. Результаты исследования «случай – контроль» указывают на то, что лечение пневмонии в первые пять лет жизни повышает риск развития БК в детстве и взрослом возрасте [67]. В другом исследовании было установлено, что лицам, у которых были выявлены ВЗК, чаще назначались антибактериальная терапия за 2 – 5 лет до постановки диагноза [65]. В 2014 г. данные мета-анализа показали связь между применением антибиотиков и впервые выявленной БК (OR = 1.74, 95% CI: 1.35 – 2.23) в отличии от ЯК (OR = 1.08, 95% CI: 0.91 – 1.27) [66].

В систематическом обзоре рандомизированных, плацебо-контролируемых исследо-

ваний было показано, что в группе применения антибактериальных препаратов частота наступления ремиссии у пациентов БК была выше, чем в группе плацебо ($p < 0,5$), в том числе и при свищевой форме заболевания. При рецидиве ЯК в группе пациентов, получавших антибактериальную терапию, по сравнению с группой плацебо чаще наступала ремиссия заболевания [68].

В отношении риска рецидива БК было установлено, что антибиотики предупреждают развитие рецидивов у пациентов в ремиссии ЯК чаще, чем плацебо [68]. Также было показано, что применение антибиотиков группы нитроимидазолов (метронидазола и орнидазола) эффективно в отношении профилактики постоперационных осложнений БК [69]. Тем не менее, существуют трудности в адекватной оценке эффектов антибиотиков в отношении активности и рецидива ВЗК, что связано с многочисленностью применяемых антибиотиков с различным спектром активности.

Также длительное время обсуждается влияние оральных контрацептивов (ОК) в отношении риска развития ВЗК. Была выявлено, что применение ОК ассоциировано с повышением риска развития ЯК и БК в мета-анализе 14 исследований «случай – контроль». Риск развития БК был выше у лиц, длительно принимающих ОК, при прекращении приёма ОК риски нивелировались [70]. Схожие результаты были получены в другом исследовании, однако риск развития ЯК был повышен только у курящих женщин [71]. Также были получены результаты, что гормон-заместительная терапия (ГЗТ) у женщин в постменопаузе повышает риск ЯК, но не БК [72]. В проспективном когортном исследовании было показано, что у курящих пациенток в три раза повышается риск развития обострения БК на фоне приёма ОК [73]. Таким образом, можно предположить, что эстроген усиливает воспаление за счёт влияния на гуморальный иммунитет и пролиферацию макрофагов, в то время как прогестерон подавляет воспаление у пациентов с ВЗК за счёт подавления иммунного ответа [74].

Витамин Д обладает иммунно-регуляторными свойствами при ряде аутоиммунных заболеваний посредством воздействия на рецепторы к витамину Д [75]. В двух небольших открытых исследованиях было показано, что при приёме витамина Д снижался индекс активности БК [76]. В 2011 г. в крупном проспективном исследовании было выявлено, что низкий уровень витамина Д был ассоцииро-

ван с более высокой смертностью и тяжестью течения ЯК и БК [77]. Также в одном рандомизированном исследовании было установлено, что приём витамина Д снижал риск рецидива БК на протяжении 12 месяцев наблюдения по сравнению с плацебо [78]. Однако до настоящего времени не были проведены крупные проспективные, двойные, слепые исследования для того, чтобы определить роль витамина Д для профилактики и лечения ВЗК. Тем не менее, необходимо контролировать уровень витамина Д и корректировать его дефицит у данной категории больных.

В настоящее время вопросы, касающиеся вакцинации (особенно против коронавирусной инфекции), являются крайне актуальными. Данные о влиянии вакцинации на заболеваемость ВЗК являются противоречивыми. Ранее высказывались мнения о том, что в результате массовой вакцинации снижается частота инфекции в детском возрасте, что в свою очередь может способствовать развитию иммунных заболеваний [79]. Вирусные, бактериальные компоненты и химические адъюванты (в том числе алюминий), содержащиеся в большинстве вакцин, также рассматриваются как фактор риска для развития ВЗК, потому что потенциальный риск стимуляции иммунной системы ведёт к нарушению регуляции воспалительного ответа [80].

Аппендэктомия

Обсуждается также роль аппендэктомии в манифестации ВЗК, которая, по мнению некоторых исследователей, является протекторным фактором для ЯК, особенно если была проведена в молодом возрасте [81]. В аппендиксе содержится лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника, где происходит пролиферации В-клеток [82]. В эксперименте у трансгенных мышей после удаления слепой кишки регистрировалось подавление развития ЯК, что, безусловно, свидетельствует о роли аппендикса в патогенезе ЯК [83]. Остаётся неясным одно: воспалительный процесс, приводящий к аппендициту в молодом возрасте, защищает от последующего развития ЯК или генетическая предрасположенность к ЯК защищает от развития аппендиксита [84].

Заключение

Резюмируя обзор средовых факторов, предположительно имеющих влияние на патогенез ВЗК, можно констатировать, что смена

окружающей среды при имеющемся генотипе увеличивает риск заболеваемости, что, несомненно, делает ЯК и БК болезнями, характерными для современного жизненного уклада, а также ставит их в одну цепочку с другими хроническими аллергическими и иммунными воспалительными заболеваниями, такими как бронхиальная астма, псориаз, рассеянный склероз и ревматоидный артрит [85].

Прогресс в изучении генетических и иммунологических аспектов ВЗК способствует пониманию патогенетических механизмов данной группы заболеваний, но всё же не отвечает на вопрос о том, почему у одних ВЗК возникает, а у других нет. Возможно, именно

факторы окружающей среды и их влияние являются тем недостающим звеном в понимании этиологии и отмечающегося в последние годы роста заболеваемости ВЗК.

Сложность заключается в том, что в рамках исследований крайне сложно оценить влияние факторов окружающей среды ввиду невозможности их отграничений друг от друга, для того чтобы установить причинно-следственную связь и оценить механизм заболевания. Несмотря на это, очевидна потребность в проведении высококачественных интервенционных исследований, которые бы позволили оценить влияние факторов окружающей среды и течение ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(4):408-13. PMID: 15930979.
2. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3167-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x
3. Румянцев В.Г. *Язвенный колит: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. ISBN: 978-5-8948-1777-4
4. Белоусова Е.А. *Язвенный колит и болезнь Крона*. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. ISBN: 5-94789-015-1
5. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. *Заболевания кишечника*. Горловка: Ліхтар; 2010.
6. Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis*. 2009;10(1):1-6. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00355.x
7. Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis*. 2010;11(2):76-82. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x
8. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11(3):134-47. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00429.x
9. Shanahan F. The gut microbiota—a clinical perspective on lessons learned. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):609-14. doi: 10.1038/nrgastro.2012.145
10. Mayberry J, Mann R. Inflammatory bowel disease in rural sub-Saharan Africa: rarity of diagnosis in patients attending mission hospitals. *Digestion*. 1989;44(3):172-6. doi: 10.1159/000199907
11. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:51. doi: 10.1186/1471-230X-12-51
12. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1511-20. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02379.x
13. Leong RW, Mitrev N, Ko Y. Hygiene Hypothesis: Is the Evidence the Same All Over the World? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):35-42. doi: 10.1159/000442922
14. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 2011;332(6032):970-4. doi: 10.1126/science.1198719
15. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1713-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.011
16. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):137-51. doi: 10.1002/ibd.20968
17. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44
18. Ma X, Torbenson M, Hamad AR, Soloski MJ, Li Z. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. *Clin Exp Immunol*. 2008;151(1):130-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03530.x
19. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-7. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050
20. Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Camuesco D, Lorente MD, Concha A, Martínez-Augustín O, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of dietary fiber (*Plantago ovata* seeds) in HLA-B27 transgenic rats. *Clin Nutr*. 2003;22(5):463-71. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00045-1
21. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):427-33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x
22. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. Особенности метаболизма сыворотки крови при язвенном колите и целиакии по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;3-4:2-10. eLIBRARY ID: 29730010
23. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of

- inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399-406. doi: 10.1038/ajg.2012.196
24. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):921-31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02424.x
 25. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71. doi: 10.4065/81.11.1462
 26. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugier L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(1):41-8. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00290-8
 27. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52(4):552-7. doi: 10.1136/gut.52.4.552
 28. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al. High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice—the TABAC-ROHN Study. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):202-7. doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.011
 29. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J. Effet du tabac sur l'évolution à long terme de la rectocolite hémorragique [Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998;22(11):858-62. (In French). PMID: 9881267.
 30. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):391-405. doi: 10.1111/apt.13276
 31. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1692-701. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01265.x
 32. Фарелл Р., Пепперкорн М. Язвенный колит. *Международный медицинский журнал*. 2003;6(1):73-80.
 33. Hu D, Ren J, Wang G, Gu G, Liu S, Wu X, et al. Geographic mapping of Crohn's disease and its relation to affluence in Jiangsu province, an eastern coastal province of China. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:590467. doi: 10.1155/2014/590467
 34. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2412-9. doi: 10.1038/ajg.2010.252
 35. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2014;5(2):215-9. doi: 10.4161/gmic.27251
 36. Vedani A, Smiesko M, Spreafico M, Peristera O, Dobler M. VirtualToxLab - in silico prediction of the toxic (endocrine-disrupting) potential of drugs, chemicals and natural products. Two years and 2,000 compounds of experience: a progress report. *ALTEX*. 2009;26(3):167-76. doi: 10.14573/altex.2009.3.167
 37. Wagner M, Schlüsener MP, Ternes TA, Oehlmann J. Identification of putative steroid receptor antagonists in bottled water: combining bioassays and high-resolution mass spectrometry. *PLoS One*. 2013;8(8):e72472. doi: 10.1371/journal.pone.0072472
 38. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-63. doi: 10.1038/ajg.2015.52
 39. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2117-25. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03946.x
 40. Declercq C, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Salleron J, Baldé M, Poirier G, et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):807-12. doi: 10.1002/ibd.21111
 41. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*. 2005;6(4):175-81. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00227.x
 42. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49-54. doi: 10.1136/gut.2010.219683
 43. Ballegaard M, Bjergstrøm A, Brøndum S, Hylander E, Jensen L, Ladefoged K. Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):569-71. doi: 10.3109/00365529709025101
 44. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugier L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183-9. doi: 10.1002/ibd.20903
 45. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731-6. doi: 10.1073/pnas.0804812105
 46. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1720-28. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.054
 47. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059
 48. Zaph C, Du Y, Saenz SA, Nair MG, Perrigoue JG, Taylor BC, et al. Commensal-dependent expression of IL-25 regulates the IL-23-IL-17 axis in the intestine. *J Exp Med*. 2008;205(10):2191-8. doi: 10.1084/jem.20080720
 49. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, Jørgensen KT, Bager P, Ethelberg S, et al. Enteric *Salmonella* or *Campylobacter* infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011;60(3):318-24. doi: 10.1136/gut.2010.223396
 50. Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing *Clostridium difficile* infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):415-20. doi: 10.1007/s10620-009-0749-9
 51. Naser SA, Sagramsingh SR, Naser AS, Thanigachalam S. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7403-15. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7403
 52. Criscuolo V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4813-8. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4813
 53. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059-65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4
 54. Sankaran-Walters S, Ransibrahmanakul K, Grishina I, Hung J, Martinez E, Prindiville T, et al. Epstein-Barr virus replication linked to B cell proliferation in inflamed areas of colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Virol*. 2011;50(1):31-6. doi: 10.1016/j.jcv.2010.09.011

55. Schunter MO, Walles T, Fritz P, Meyding-Lamadé U, Thon KP, Fellermann K, et al. Herpes simplex virus colitis complicating ulcerative colitis: A case report and brief review on super-infections. *J Crohns Colitis*. 2007;1(1):41-6. doi: 10.1016/j.crohns.2007.06.004
56. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):128-33. doi: 10.1002/ibd.20633
57. Kabeerdoss J, Pugazhendhi S, Subramanian V, Binder HJ, Ramakrishna BS. Exposure to hookworms in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):923-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04824.x
58. Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, Summers RW, Landry-Wheeler A, Silver N, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):255-63. doi: 10.1111/apt.12366
59. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD009400. doi: 10.1002/14651858.CD009400.pub2.
60. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6296-317. doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6296
61. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):751-7. doi: 10.1097/00054725-200411000-00009
62. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196-202. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00980-8
63. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(4):352-6. doi: 10.1097/00054725-200407000-00005
64. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):910-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05608.x
65. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2133-42. doi: 10.1038/ajg.2011.304
66. Ungaro R, Bernstein CN, Garry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-38. doi: 10.1038/ajg.2014.246
67. Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekblom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):961-6. doi: 10.1080/00365520801971736
68. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):661-73. doi: 10.1038/ajg.2011.72
69. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Norman M, Aerden I, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):856-61. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.010
70. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2394-400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x
71. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(8):1153-9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302362
72. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1199-1206. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.096
73. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1143-50. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70419-6
74. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:538-47. doi: 10.1196/annals.1386.043
75. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(11):1136-42. doi: 10.1177/153537020422901108
76. Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(4):e33. doi: 10.1038/ctg.2013.1
77. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadornova Y, Binion DG, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):308-16. doi: 10.1177/0148607110381267
78. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x
79. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20. doi: 10.1056/NEJMr020100
80. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(3):357-63. doi: 10.1136/gut.2004.054353
81. Дорофеев А.Э. *Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта*. Донецк: Норд-Пресс; 2009. ISBN: 978-966-380-283-1
82. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruis MA, Muris JW, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1997;113(2):377-82. doi: 10.1053/gast.1997.v113.pm9247453
83. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med*. 1986;105(6):883-5. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-883
84. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Вершинина Г.А. Современные представления об этиологии язвенного колита. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2014;32(2):73-83. eLIBRARY ID: 21969185
85. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57(9):1185-91. doi: 10.1136/gut.2007.122143

Информация об авторах

Ткачев Александр Васильевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: tkachev@aanet.ru.

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

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

Боханова Елена Григорьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Alexander V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), professor, head of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: tkachev@aanet.ru.

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

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

Elena G. Bohanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 14.08.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021

© Кабаргина А.И., Лопатин Ю.М., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-40-47

СПОСОБНОСТЬ К САМОПОМОЩИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ: В ЧЁМ ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

А.И. Кабаргина^{1,2}, Ю.М. Лопатин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия
²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия

Цель: оценка навыков самопомощи и качества жизни пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС). **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 100 последовательно поступивших в кардиологические отделения больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). У всех поступивших оценивались социо-демографические показатели (семейный статус, уровень образования, профессия, наличие инвалидности по всем причинам, субъективная оценка дохода), качество жизни (при помощи опросников SF-36, SAQ), уровни выраженности тревоги и депрессии (шкала HADS), тип личности Д (опросник DS-14), приверженность к лечению (4-вопросная шкала комплаентности Мориски-Грина), индекс коморбидности Чарлсона, опросник способности к самопомощи The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory. Обработка данных проводилась с применением описательной статистики, применены корреляционный и дисперсионный анализы. **Результаты:** тип личности Д был выявлен у 60 человек ($10,2 \pm 5,6$) по шкале негативной возбудимости, у 59 человек ($10,4 \pm 3,7$) — по шкале социального ингибирования. Повышенный уровень тревоги выявлен у 48 пациентов ($7,6 \pm 3,5$), депрессии — у 49 человек ($7,1 \pm 3,4$). Средние значения физического компонента качества жизни по анкете SF-36 составили $36,9 \pm 18,7$ и $45,9 \pm 19,6$ баллов соответственно. Ассоциированное со стенокардией напряжения качество жизни, согласно опроснику SAQ, составило по шкале ограничения физических нагрузок $48,8 \pm 19,7$ баллов, стабильности приступов — $49,7 \pm 28,2$ баллов, удовлетворенности лечением — $70,5 \pm 17,8$ баллов. Приверженность к лечению по шкале Мориски-Грина составила в среднем $2,5 \pm 1,2$ (Me: 2, [2,4]). Способность к самопомощи по шкале А составила $61,3 \pm 12,2$ баллов, по шкале Б — $49,0 \pm 16,2$ баллов, по шкале В — $32,3 \pm 14,5$ баллов. В группах ХКС статистически значимые различия ($p < 0,05$) были выявлены по шкале А и шкале Б. Значимые различия в способности к самопомощи получены среди групп пациентов, имеющих и не имеющих постинфарктный кардиосклероз в анамнезе. **Заключение:** способность к самопомощи и качество жизни российской популяции коморбидных пациентов с хроническими коронарными синдромами неудовлетворительны, что требует активного медицинского вмешательства и разработки инструментов для их эффективной модификации.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, ишемическая болезнь сердца, способность к самопомощи, качество жизни.

Для цитирования: Кабаргина А.И., Лопатин Ю.М. Способность к самопомощи и качество жизни коморбидных пациентов с хроническими коронарными синдромами: в чём их взаимосвязь? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):40-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-40-47

Контактное лицо: Аксиния Игоревна Кабаргина, kabargina.a.i@gmail.com

SELF-CARE AND QUALITY OF LIFE IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES: IS THERE ANY CORRELATION?

A.I. Kabargina^{1,2}, Yu. M. Lopatin^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia

Aim: to assess self-care skills and quality of life in patients with chronic coronary syndromes (CCS). **Material and methods:** the study involved 100 consecutive patients with stable coronary heart disease (CHD) admitted to cardiology departments. All patients admitted to the clinic underwent standard examination and treatment, taken in the management of patients with CCS. Besides, we assessed socio-demographic properties (marital status, education level, profession, disability for all reasons, income level), quality of life (using SF-36, SAQ questionnaires), levels of anxiety and depression (HADS scale), type D personality (DS-14 questionnaire), treatment adherence (Four-Item Morisky-Green-Levine medication adherence scale), Charlson

comorbidity index, The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory. Data processing was carried out using descriptive statistics, correlation and variance analysis. **Results:** type D personality was identified in 60 patients (10.2 ± 5.6) on the scale of negative excitability, in 59 people (10.4 ± 3.7) — on the scale of social inhibition. An increased level of anxiety was found in 48 patients (7.6 ± 3.5), depression — in 49 people (7.1 ± 3.4). The average values of the physical component of the quality of life according to the SF-36 questionnaire were 36.9 ± 18.7 and 45.9 ± 19.6 points, respectively. The quality of life associated with exertional angina pectoris, according to the SAQ questionnaire, was 48.8 ± 19.7 points on the scale of limiting physical activity, 49.7 ± 28.2 points for seizure stability, and 70.5 ± 17.8 points for satisfaction with treatment. Treatment adherence according to the Morisky-Green scale was, on average, 2.6 ± 1.2 (Me: 2, [2.4]). Self-care skills on the scale A was 61.3 ± 12.2 points, on the scale B — 49.0 ± 16.2 points, on the scale C — 32.3 ± 14.5 points. In groups of CCS, significant ($p < 0.05$) differences were found on the scales A and B. Significant differences in the self-care skills were obtained among the groups of patients with and without a history of postinfarction cardiosclerosis. **Conclusion:** the capacity for self-care skills and the quality of life of Russian comorbid patients with CCS is unsatisfactory, which requires active medical intervention and the development of tools for their effective modification.

Key words: chronic coronary syndromes, coronary heart disease, self-care, quality of life

For citation: Kabargina A.I., Lopatin Yu. M. Self-care and quality of life in comorbid patients with chronic coronary syndromes: is there any correlation? *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):40-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-40-47

Corresponding author: Aksiniya I. Kabargina, kabargina.a.i@gmail.com

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является лидирующей нозологией среди причин смертности и сокращения продолжительности полноценной жизни, фактором, значительно влияющим на качество жизни (КЖ) пациента. [1] Согласно Рекомендациям по лечению стабильной ИБС [2, 3], одной из двух глобальных задач, стоящих перед врачом при лечении ИБС, помимо улучшения кардиального прогноза, является повышение уровня КЖ пациентов.

Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2016 г.) [4], а также по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (ХКС) (2019 г.) [2] уделяют значительное внимание необходимости налаживания доверительных отношений с лечащим врачом, просветительской работы, обучения пациентов модификации образа жизни, самопомощи, мониторингу состояния. Самообслуживание или самопомощь представляют собой широкую развивающуюся концепцию заботы о своём здоровье не только перед лицом болезни, но также и в поддержании здорового образа жизни, в профилактике заболеваний.

Несмотря на высокую значимость навыков самопомощи пациентов с хроническими заболеваниями, российские исследователи наравне с зарубежными авторами в своих работах уделяют этому показателю значительно меньше внимания. Разработанная русскоязычная версия опросника самопомощи пациентов с ИБС «The Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory» (SC-CHDI) обладает достаточными психометрическими показателями и была признана валидным инструментом оценки способ-

ности к самообслуживанию пациентов с ИБС [5].

Цель исследования — оценка навыков самопомощи и качества жизни пациентов с хроническими коронарными синдромами.

Материал и методы

В исследование были включены 100 коморбидных больных с хроническими коронарными синдромами (ХКС) (43 женщины) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $66,0 \pm 5,3$ лет), последовательно поступивших в отделения ГБУЗ Волгоградского областного клинического кардиологического центра. В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения I – III, IV (после медикаментозной стабилизации в течение минимум семи дней) функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов», добровольно подписавших согласие на участие в исследовании. Исключались пациенты с явными когнитивными нарушениями, которые могли помешать пониманию вопросов опросников, основываясь на зарегистрированных в историях болезней данных. Число пациентов в I – VI группах клинических сценариев ХКС [2] составило 41, 6, 5, 30, 16 и 2 человека соответственно. В анамнезе 46 пациентов был документирован инфаркт миокарда, 37 больных переносили коронарную реваскуляризацию (27 человек — посредством чрескожного коронарного вмешательства, 10 респондентов — посредством аорто-коронарного шунтирования). Исследование зарегистрировано локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ВолгГМУ, всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Поступившим в клинику пациентам проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с ХКС, оценивались социодемографические показатели (семейный статус, уровень образования, профессия, наличие инвалидности по всем причинам, субъективная оценка дохода), функциональный класс стенокардии напряжения, согласно Канадской классификации (CCS). Оценка приверженности к лечению проводилась по 4-вопросной шкале комплаентности Мориски-Грина [6] (достаточная приверженность к лечению при сумме ≥ 3 баллов), сопутствующие заболевания анализировались при помощи вычисления индекса коморбидности Чарлсона [7]. Для изучения качества жизни, личностных характеристик, уровня тревожности и депрессии пациентов использовались следующие инструменты: анкета The Short Form-36 (SF-36) [8] для оценки общего КЖ (КЖ тем выше, чем больше сумма баллов при максимуме в 100 баллов), *Сиэтловский* опросник для больных со стабильной стенокардией (Seattle Angina Questionnaire — SAQ) [9] для оценки ассоциированного со стенокардией напряжения КЖ (КЖ тем выше, чем больше сумма баллов), госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [10] (тревога и / или депрессия диагностируется при сумме ≥ 8 баллов по одной или двум шкалам, клинически выраженные — при сумме ≥ 11 баллов), опросник DS-14 [11] (тип личности Д диагностируется при сумме баллов более 10 по одной из шкал). Для оценки способности к самопомощи использовался опросник The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory [5] (более высокие баллы отражают большую способность к самообслуживанию). Сердечно-сосудистая терапия назначалась согласно Рекомендациям [2, 3].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 22 для Windows. Нормальное распределение распределений непрерывных переменных проверялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Описательные статистические данные (абсолютные (n) и процентные частоты (в процентах)) использовались для оценки распределения анализируемых характеристик в выбранной выборке. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) со стандартным отклонением (σ), в случае выявления распределения, отличного от нормального, — медиана (Me) [25-й, 75-й перцентили]. Для оценки степени выраженности связей показателей применялся корреляционный анализ, оценка силы связей проводилась при помощи коэффициента корреляции Спирмена (r) ($0 < r \leq 0,3$ — значения слабо зависимы, $0,3 < r \leq 0,8$ — умеренно зависимы, $0,8 < r \leq 1$ — сильно зависимы). При уровне значимости $p < 0,05$ раз-

личия в признаках в исследуемых группах считались статистически достоверными. Для сравнения непараметрических параметров в двух независимых группах применялся U-критерий Манна-Уитни, в трех группах — дисперсионный анализ ANOVA, в шести группах — критерий Краскела-Уоллиса (во всех сравнениях различия в группах достоверны при $p < 0,05$).

Результаты

Результаты оценки социо-демографических, клинико-диагностических показателей, назначенной терапии приведены в табл. 1.

Среди пациентов преобладали лица с окончанным высшим и средним специальным образованием, состоящие в браке, субъективно имеющие средний доход. Только у 12 человек из выборки имелась инвалидность любой группы по любой из причин. В абсолютном большинстве случаев среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы значились гипертоническая болезнь (96%) и хроническая сердечная недостаточность (98%), при этом атеросклероз брахиоцефальных артерий был диагностирован у 46% пациентов. Среди внесердечной патологии преобладали заболевания эндокринной и пищеварительной систем. В 97% случаев пациенты получали ритм-урежающую терапию, в 95% — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Антитромбоцитарная терапия назначалась в 80% случаев, все участвовавшие пациенты получали гипополидемическую терапию.

При исследовании личностных характеристик пациентов тип личности Д был выявлен у 60 человек по шкале негативной возбудимости (при средних значениях $10,2 \pm 5,6$) и у 59 человек — по шкале социального ингибирования ($10,4 \pm 3,7$). Согласно опроснику HADS, повышенный уровень тревоги был выявлен у 48 пациентов ($7,6 \pm 3,5$), депрессии — у 49 человек ($7,1 \pm 3,4$), клинически значимая тревога и депрессия — у 19 и 18 респондентов соответственно. При оценке качества жизни пациентов уровни физического и психологического компонентов по анкете SF-36 менее 50 баллов были обнаружены у 85 и 73 респондентов соответственно, при средних показателях $36,9 \pm 18,7$ и $45,9 \pm 19,6$. Самые низкие показатели были выявлены по шкалам ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием. Они составили менее 50 баллов у 83 ($15,3 \pm 28,6$; Me: 0 [0, 25]) и 81 ($26,1 \pm 36,8$; Me: 0 [0, 33]) пациента соответственно. Ассоциированное со стенокардией напряжения качество жизни, согласно опроснику SAQ, было ниже отметки в 50 баллов по шкалам ограничения физических нагрузок ($48,8 \pm 19,7$), стабильности

Таблица 1

Результаты социо-демографической, клинико-диагностической, терапевтической характеристик пациентов, участвовавших в исследовании

Параметр	Показатель
Возраст (лет), М±σ	66,0±5,3
Пол: мужской / женский, n	57 / 43
Образование: неоконченное среднее / среднее / среднее профессиональное / неоконченное высшее / высшее, n	2 / 20 / 40 / 3 / 35
Семейное положение: в браке (в том числе сожительство) / в разводе / вдовец (вдова), n	60 / 10 / 30
Род деятельности: пенсионер / работник физического труда / работник умственного труда / безработный, n	88 / 4 / 3 / 5
Инвалидность по любой из причин, n	12
Субъективный уровень дохода: крайне низкий / низкий / средний / выше среднего / высокий, n	5 / 51 / 42 / 1 / 1
Клинический сценарий ХКС: I (лица с подозрением на ИБС, с симптомами стабильной стенокардии, и/или одышкой), II (лица с впервые возникшей сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС), III (пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее одного года после ОКС, или пациенты с недавней реваскуляризацией), IV (бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации), V (пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на её вазоспастический или микрососудистый характер), VI (бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС), n	41 / 6 / 5 / 30 / 16 / 2
Функциональный класс стенокардии по CCS I/II/III, n	6/76/18
Давность коронарного анамнеза, (Ме; [25-й; 75й процентиля])	5 [2;12]
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология:	
Гипертоническая болезнь, n	96
Фибрилляция предсердий, n (пароксизмальная, n / хроническая, n)	29 (18/11)
ХСН, n (по NYHA: ФК 1 / ФК 2 / ФК 3, n)	98 (6 / 72 / 20)
ХСН по ФВ: сниженная (менее 40%) / промежуточная (40% – 49%) / сохраненная (более 50%), n (М±σ)	5 (25,6±5,2) / 11 (45,2±2,1) / 81 (62,7±5,6)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n	46
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n	8
Сопутствующая внесердечная патология:	
Патология эндокринной системы: СД 2 типа (в том числе осложненный), n / гипотиреоз, n / гипертиреоз, n / подагра, n	36 (18) / 10 / 3 / 5
Патология легких: ХОБЛ, n / Бронхиальная астма, n	15 / 4
Патология ЖКТ: ЯБЖ, n / хронический гастрит, гастродуоденит, n / хронический панкреатит, n / хронический холецистит, n	17 / 38 / 15 / 9
Патология почек: хронический пиелонефрит, n / мочекаменная болезнь, n	20 / 31
Онкологические заболевания в анамнезе, n	3
Индекс коморбидности Чарлсона, (Ме; [25-й, 75й процентиля])	5 [4;7]
Сердечно-сосудистая терапия:	
Ритмурежающая терапия, n (бета-блокаторы, n / недигидропиридиновые антагонисты кальция, n / ивабрадин, n)	97 (93 / 1 / 3)
Ингибиторы РААС, n (иАПФ, n / сартаны, n)	95 (59 / 36)
Гиполипидемическая терапия, n (статины, n / эзетимиб, n / фибраты, n)	100 (100 / 1 / 1)
Антитромбоцитарная терапия, n (одинарная, n / двойная, n)	80 (64 / 16)
Другие антиишемические препараты, n (длительные нитраты, n / никорандил, n / триметазидин, n / ранолазин, n)	33 (24/2/19/ 0)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция, n	63
Диуретики, n (антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n / петлевые, n / тиазидные (тиазидоподобные), n)	61 (37/23/24)

Примечание: ХКС — хронический коронарный синдром, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, РААС — ренин-ангиотензин альдостероновая система, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

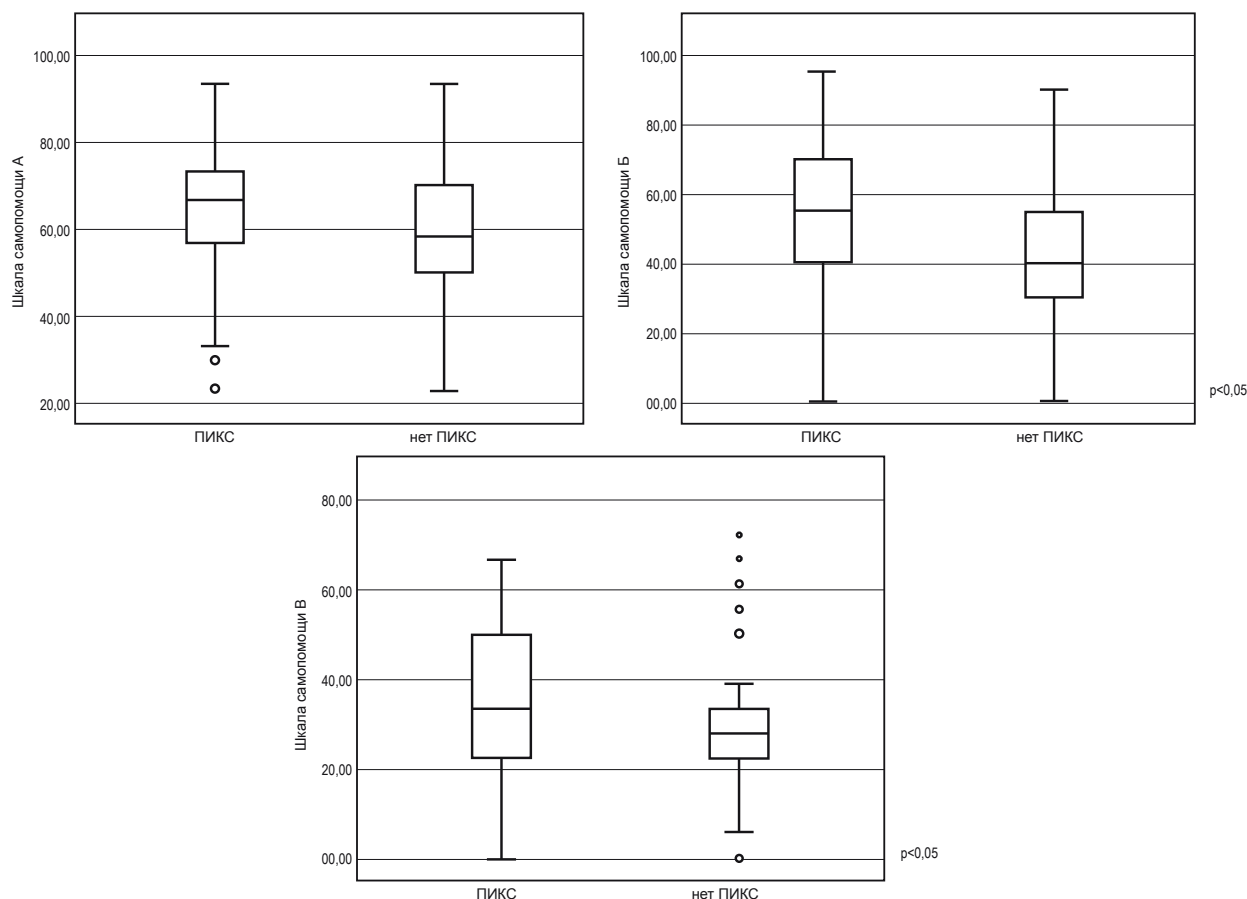


Рисунок 1. Способность к самопомощи в группах пациентов, имеющих и не имеющих ПИКС в анамнезе.

приступов ($49,7 \pm 28,2$) и отношения к болезни ($42,0 \pm 17,2$). Наибольший показатель наблюдался по шкале удовлетворенности лечением: 56 респондентов набрали более 70 баллов ($70,5 \pm 17,8$). Приверженность к лечению по шкале Мориски-Грина составила в среднем $2,5 \pm 1,2$ (Ме: 2, [2,4]). При сравнении шести групп ХКС в зависимости от клинического сценария значимые ($p < 0,05$) различия были получены по давности ХКС (наибольшие — в I группе ($6,0 \pm 0,9$ лет), наименьшие — во II группе ($0,4 \pm 0,2$ лет)) и индексу коморбидности Чарлсона (наибольшие — в IV группе ($6,5 \pm 0,4$), наименьшие — во II группе ($3,7 \pm 0,7$)).

При оценке способности к самопомощи наибольшая средняя сумма баллов по опроснику наблюдалась по шкале А, составив $61,3 \pm 12,2$. Сумма баллов по шкале Б имела средние показатели на уровне $49,0 \pm 16,2$, в то время как по шкале В выявлены наименьшие показатели — $32,3 \pm 14,5$. В группах ХКС достоверные ($p < 0,05$) различия были выявлены по шкале А (наибольшие — в III группе ($5,3 \pm 4,0$), наименьшие — во II группе ($48,8 \pm 4,4$)) и шкале Б (максимум — в IV группе ($54,7 \pm 3,5$), минимум — во II группе ($30,3 \pm 4,2$)). Проведенный дисперсионный анализ ANOVA в группах пациентов, различных по

функциональному классу стенокардии, наличию реваскуляризации миокарда (ЧКВ и/или АКШ) в анамнезе, также не выявил статистически значимых различий по способности к самопомощи и качеству жизни. При сравнении групп пациентов, имеющих ПИКС в анамнезе ($n = 47$) и не имеющих ($n = 53$), получены достоверные различия в способности к самопомощи по шкалам Б и В (рис. 1). При сравнении качества жизни в перечисленных выше группах сравнения значимых различий получено не было.

Обсуждение

Представлено первое в Российской Федерации исследование по оценке навыков самообслуживания, а также качества жизни коморбидных пациентов с различными клиническими сценариями хронических коронарных синдромов.

Результаты исследования показывают, что средний общий балл по трём факторам (поддержание самообслуживания, управление самообслуживанием и уверенность в самопомощи) варьировался в среднем от 32,3 до 61,3 баллов по всем шкалам. Аналогично проведенные исследования способности к самопомощи на литовской

[12] и исландской [13] популяциях пациентов с ИБС показали сопоставимые результаты: средние показатели по трем шкалам составляли от 52,3 до 61,6 баллов и от 41,0 до 54,4 баллов соответственно. Поскольку показатель самообслуживания является недавним, критерии адекватного уровня самообслуживания для этой группы пациентов неизвестны. Тем не менее, исследования по аналогичным опросникам других нозологий показали, что ≥ 70 баллов по каждому из трёх факторов указывают на адекватное самообслуживание [14, 15]. Если принять во внимание эти критерии, самообслуживание пациентов с ИБС в российской популяции можно считать неудовлетворительным и требующим модификации. Анализ выявленных в группах пациентов с ХКС различий в самопомощи помогает предположить, что пациенты, перенёвшие ОКС менее 1 года назад или недавнюю реваскуляризацию (группа III), будут проявлять лучшее поддержание самопомощи (шкала А) в связи с проведёнными реабилитационными и образовательными мероприятиями, большей мотивированностью к ведению здорового образа жизни, чем, например, пациенты с новым эпизодом сердечной недостаточности или дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС (группа II). Шкала управления самопомощью отражала более высокие показатели в группе пациентов, которым выставлен диагноз ИБС или выполнена реваскуляризация миокарда более года назад (IV), по сравнению со II группой, что можно объяснить недостатком знаний и малым опытом распознавания симптоматики заболевания.

Результаты анализа личностных характеристик пациентов обнаружили превалирование типа личности Д среди респондентов (более 80%). Проведённые ранее исследования [16 – 18] показали, что тип личности Д является независимым предиктором развития сердечных событий, как и дисфункция левого желудочка. Психологический стресс и тип личности Д были связаны с почти втрое большим риском развития внезапной сердечной смерти, острого инфаркта миокарда, а также необходимостью выполнения аорто-коронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства в течение пяти лет. Кроме того, отмечалось, что посещение пациентами реабилитационных программ приводило к снижению уровня дистресса, что в свою очередь имело положительное влияние на кардиальный прогноз [19]. Клинически значимая тревожность и депрессия среди пациентов, выявленная в 19% и 18% случаев соответственно, согласно исследованиям [20], может увеличить в 1,5 – 2 раза риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти от сердечных и внесердечных причин. По данным Versteeg H. et al. [21] исключительно депрессия ассоциирована с высоким риском ле-

тальных исходов в течение пяти лет. Кроме того, депрессивные состояния связывают со значимо большим числом и длительностью госпитализаций по кардиальным причинам, а тревожность — с увеличением продолжительности госпитализаций [21]. Обращают на себя внимание низкие усреднённые показатели общего и ассоциированного со стенокардией напряжения качества жизни пациентов, что говорит о недостаточном контроле над заболеванием. Результаты шкал левого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием, анкеты SF-36 свидетельствуют о значительном ограничении повседневной деятельности респондентов по причинам физических трудностей, а также о снижении уровня их общения из-за ухудшения физического и эмоционального состояния. Высокие показатели удовлетворённости лечением, согласно опроснику SAQ, были получены более чем у половины пациентов, однако данный показатель может быть недостоверным: ретестовая надёжность шкалы низка [22], поэтому вполне возможно, что состояние здоровья и качество жизни пациента может улучшиться, но их удовлетворённость лечением в дальнейшем не изменится. Анализ показателей приверженности к лечению ($2,5 \pm 1,2$ (Me: 2, [2,4])) позволяет говорить о недостаточной комплаентности пациента, что может быть причиной учащения госпитализаций и ухудшения прогноза заболевания.

Вероятной причиной более высоких показателей способности к самопомощи у пациентов, перенёвших в прошлом инфаркт миокарда, является большая осведомлённость о заболевании и обученность саморегуляции и навыкам ведения здорового образа жизни. В аналогичном исследовании [12] показатели способности к самопомощи были достоверно выше у пациентов, обладающих лучшими знаниями об ИБС, оценёнными с помощью анкеты CADE-Q [23], которая, однако, не была валидирована в Российской Федерации. Планируется продолжение поиска взаимосвязей и коррелируемых показателей способности к самопомощи, в том числе с разработкой новых инструментов.

Заключение

Способность к самопомощи и качество жизни российской популяции коморбидных пациентов с хроническими коронарными синдромами неудовлетворительны, что требует активного медицинского вмешательства и разработки инструментов для их эффективной модификации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Исследование ПРО-НОЗ ИБС. Новые данные по отдаленному наблюдению. *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):30-36. doi:10.17116/profmed201619130-36
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076
4. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):NP1-NP96. DOI: 10.1177/2047487316653709
5. Кабаргина А.И., Лопатин Ю.М. Валидность и надежность русскоязычной версии опросника способности к самопомощи "The Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory" при хронических коронарных синдромах. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):3961. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3961
6. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
7. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
8. Ware JE. SF-36 Health Survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008
9. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333-41. doi: 10.1016/0735-1097(94)00397-9
10. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277-83. doi: 10.1016/S0163-8343(03)00043-4
11. O'Dell KR, Masters KS, Spielmanns GI, Maisto SA. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. *J Psychosom Res*. 2011;71(4):199-206. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.01.009
12. Kuodytė L. *Sergančiųjų išemine širdies liga savirūpos ir žinių*. 2019.
13. Svavarsdóttir MS, Sæmundsdóttir KG, Ingadóttir B. Risk factors and self care of individuals with coronary heart disease: cross sectional study. *Tímarit hjúkrunarfræðinga*. 2020;96(1):76-83.
14. Riegel B, Lee CS, Dickson VV, Carlson B. An update on the self-care of heart failure index. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(6):485-97. DOI: 10.1097/JCN.0b013e3181b4baa0
15. Silveira LCJ, Rabelo-Silva ER, Ávila CW, Beltrami Moreira L, Dickson VV, Riegel B. Cross-cultural Adaptation of the Self-care of Hypertension Inventory Into Brazilian Portuguese. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(3):289-295. doi: 10.1097/JCN.0000000000000442. PMID: 28731915.
16. Pedersen SS, Middel B. Increased vital exhaustion among type-D patients with ischemic heart disease. *J Psychosom Res*. 2001;51(2):443-9. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00203-3. PMID: 11516767.
17. Denollet J, Pedersen SS, Vrints CJ, Conraads VM. Usefulness of type D personality in predicting five-year cardiac events above and beyond concurrent symptoms of stress in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):970-3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.035.
18. Pelle AJ, Denollet J, Zwisler AD, Pedersen SS. Overlap and distinctiveness of psychological risk factors in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure: are we there yet? *J Affect Disord*. 2009;113(1-2):150-6. doi: 10.1016/j.jad.2008.05.017
19. Denollet J, Brutsaert DL. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease: 9-year mortality in a clinical trial of rehabilitation. *Circulation*. 2001;104(17):2018-23. doi: 10.1161/hc4201.097940. PMID: 11673339.
20. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Поросова Г.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. *Кардиология*. 2007;47(10):24-30. eLIBRARY ID: 21984564
21. Versteeg H, Hoogwegt MT, Hansen TB, Pedersen SS, Zwisler AD, Thygesen LC. Depression, not anxiety, is independently associated with 5-year hospitalizations and mortality in patients with ischemic heart disease. *J Psychosom Res*. 2013;75(6):518-25. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.10.005
22. Dempster M, Donnelly M. Measuring the health related quality of life of people with ischaemic heart disease. *Heart*. 2000;83(6):641-4. DOI: 10.1136/heart.83.6.641
23. de Melo Ghisi GL, Oh P, Thomas S, Benetti M. Development and validation of an English version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q). *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):291-300. doi: 10.1177/2047487312437061

Информация об авторах

Кабаргина Аксиния Игоревна, аспирант кафедры кардиологии сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России; врач-кардиолог ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-4322-8112. E-mail: kabargina.a.i@gmail.com.

Лопатин Юрий Михайлович, д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России; зав. первым кардиологическим отделением ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-1943-1137

Information about the authors

Aksiniya I. Kabargina, Volgograd State Medical University; Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0003-4322-8112. E-mail: kabargina.a.i@gmail.com.

Yurii M. Lopatin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University; Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia. ORCID: 00000003-1943-1137.

Получено / Received: 28.07.2021

Принято к печати / Accepted: 09.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-48-55

ОЦЕНКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА

А.К. Субботин¹, Е.И. Тарловская¹, А.С. Чичканова²

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

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

Цель: оценить риск кардиотоксичности химиотерапии пациентов с раком молочной железы и возможности профилактики по данным Нижегородского локального регистра, а также оценить распространённость сердечно-сосудистых факторов риска, состояние сердечно-сосудистой системы и исходную кардиопротекторную терапию пациентов, включённых в регистр, в зависимости от этапа химиотерапевтического лечения. **Материалы и методы:** создан локальный ретроспективно-проспективный регистр пациентов с раком молочной железы, получающих полихимиотерапию. По данным ретроспективной части с ноября 2018 г. по февраль 2020 г. в регистр включено 150 пациентов высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с раком молочной железы, получающих химиотерапевтическое лечение. Наблюдение продолжалось на протяжении четырёх, либо восьми курсов в зависимости от назначенной схемы химиотерапевтического лечения. Кардиотоксичность химиотерапии оценивалась по данным эхокардиографии и уровню тропонина I. **Результаты:** в регистре преобладали пациенты высокого (82%) и очень высокого ССР (18%). Не было также достоверных различий в составе терапии на момент включения пациентов в регистр. После проведения четырёх курсов полихимиотерапии (ПХТ) у 28 пациентов (18,9%) обнаружены объективные признаки кардиотоксичности. У 22 пациентов (14,8%) — признаки ранней кардиотоксичности (18 пациентов — повышение уровня Тн I, 4 пациента — появление диастолической дисфункции после ПХТ). У четырёх пациентов (2,7%) — появление симптомов СН без снижения ФВ левого желудочка и повышения биохимических маркеров. У двух пациентов (1,3%) - развитие симптомной СН с низкой ФВ левого желудочка. В ходе наблюдения в группе кардиотоксичности назначалась кардиопротективная терапия, на фоне назначения кардиопротективной терапии у 16 пациентов (88,8%) наблюдалась нормализация уровня Тн I, в среднем к шестому курсу ПХТ. **Заключение:** пациенты с раком молочной железы, получающие полихимиотерапию с включением в схему антрациклиновых антибиотиков, имеют значимый риск кардиотоксического эффекта, особенно ранней биохимической кардиотоксичности. Своевременное назначение кардиопротективной терапии позволяет скорректировать ранние признаки биохимической кардиотоксичности и продолжить химиотерапевтическое лечение

Ключевые слова: кардионкология, рак молочной железы, кардиотоксичность полихимиотерапии

Для цитирования: Субботин А.К., Тарловская Е.И., Чичканова А.С. Оценка кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы по данным локального регистра. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(3):48-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-48-55

Контактное лицо: Екатерина Иосифовна Тарловская, etarlovskaya@mail.ru

EVALUATION OF CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT IN BREAST CANCER PATIENTS ACCORDING TO A LOCAL REGISTER

Subbotin A.K¹, Tarlovskaya E.I.¹, Chichkanova A.S.²

¹Privolzhsky Research Medical University,

²Nizhny Novgorod Regional Oncological clinic

Objective: assess the risk of cardiotoxicity of chemotherapy in breast cancer patients and prevention options according to the Nizhny Novgorod Local Register, as well as assess the prevalence of cardiovascular risk factors, cardiovascular status and

baseline cardioprotective therapy of patients included in the register depending on the stage of chemotherapy treatment. **Materials and Methods:** a local retrospective-prospective register of breast cancer patients receiving polychemotherapy has been created. According to the retrospective part from November 2018 to February 2020, 150 high or very high cardiovascular risk patients with breast cancer receiving chemotherapy treatment are included in the register. Follow-up continued for 4 or 8 courses depending on the prescribed chemotherapy regimen. Cardiotoxicity of chemotherapy was assessed by echocardiography and troponin I (TnI) levels. **Results:** the register was dominated by patients of high (82%) and very high cardiovascular risk (18%). There were also no significant differences in therapy composition at the time patients were included in the register. After 4 courses of polychemotherapy (PCT), 28 patients (18.9%) showed objective signs of cardiotoxicity. In 22 patients (14.8%) — signs of early cardiotoxicity (18 patients — an increase in the level of TnI, 4 — the appearance of diastolic dysfunction after PCT). In 4 patients (2.7%) — the appearance of heart failure (HF) symptoms without reducing left ventricular ejection fraction (LVEF) and increasing biochemical markers. In 2 patients (1.3%), the development of symptomatic HF with low LVEF. During the follow-up in the cardiotoxicity group, cardioprotective therapy was prescribed. Against the background of the prescription of cardioprotective therapy, 16 patients (88.8%) showed normalization of the level of TnI, on average by 6 courses of PCT. **Conclusions:** breast cancer patients receiving polychemotherapy with anthracycline antibiotics included in the regimen have a significant risk of cardiotoxic effect, especially early biochemical cardiotoxicity. Timely prescription of cardioprotective therapy allows correcting early signs of biochemical cardiotoxicity and continuing chemotherapeutic treatment.

Keywords: cardiology, breast cancer, cardiotoxicity polychemotherapy

For citation: Subbotin A.K., Tarlovskaya E.I., Chichkanova A.S. Evaluation of cardiotoxicity of chemotherapeutic treatment in breast cancer patients according to a local register. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):48-55. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-48-55

Corresponding author: Ekaterina I. Tarlovskaya, etarlovskaya@mail.ru

Введение

Успехи в лечении онкологических заболеваний привели к увеличению выживаемости и продолжительности жизни онкологических пациентов и рассмотрению онкопатологии в ряде случаев как хронического заболевания. В структуре смертности онкологических пациентов в 51% случаев по-прежнему остаётся прогрессирование основного заболевания, тем не менее в 33% случаев пациенты погибают от сердечно-сосудистой патологии [1]. Высокому распространению сердечно-сосудистых заболеваний способствуют как пожилой возраст пациентов, системное влияние опухоли, общность процессов старения в развитии онкопатологии и патологии сердца и сосудов, так и повреждающее влияние полихимиотерапии на сердечно-сосудистую систему (развитие артериальной и легочной гипертензии, нарушение ритма и проводимости сердца, поражение перикарда, развитие венозных тромбозов и другое) [2]. К самому тяжёлому поражению сердца у химиотерапевтических пациентов относится повреждение миокарда с развитием сердечной недостаточности (СН), терапия которой становится малоэффективной после 6 месяцев от начала повреждения сердца, а прогноз остаётся одним из худших по сравнению с кардиомиопатиями другой этиологии [2].

Около 6,6% смертей от онкологических заболеваний приходится на рак молочной железы, который диагностируется более чем у 2 миллионов женщин в год [3]. При этом отмечается значительное улучшение прогноза данной группы

пациентов: пятилетняя выживаемость пациентов за 2009 – 2015 гг. составила не менее 90% [4]. Основными химиотерапевтическими препаратами в лечении инвазивного рака молочной железы остаются антрациклиновые антибиотики, побочным эффектом которых является развитие дисфункции левого желудочка и СН. Известно, что существует дозозависимый эффект антрациклиновых антибиотиков с 5% риском развития кардиотоксичности при дозе 400 мг/м², 26% риска при дозе 550 мг/м² и до 48% риска при кумулятивной дозе 700 мг/м² [5]. Помимо антрациклинов в терапии рака молочной железы активно применяются и иные потенциально кардиотоксичные химиотерапевтические средства, такие как алкилирующие средства (циклофосфамид), антимицротубулярные средства (доцетаксел, паклитаксел), а также таргетные препараты (трастузумаб) [5].

Кардиотоксичность, согласно определению меморандума Европейского общества кардиологов по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности от 2016 г., проявляется снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на >10% до значения ниже минимальной границы нормы [5]. При этом отмечается, что ФВ ЛЖ, определённая при стандартном двухмерном эхокардиографическом исследовании, является поздним маркером сердечно-сосудистой токсичности; кроме того отмечается значимый внутри- и межоператорский разброс значений. Таким образом, стандартная двухмерная эхокардиография при динамическом определении ФВ ЛЖ может зафиксировать лишь серьёзное ухудшение со-

кратимости миокарда. Точность измерения ФВ ЛЖ может повысить применение трехмерной эхокардиографии [6], однако необходимое техническое обеспечение недоступно для многих клиник на текущий момент.

В связи с малой эффективностью терапевтических мероприятий при выявлении поздних маркеров кардиотоксичности, таких как ФВ ЛЖ, в современной кардиологии идет активный поиск ранних маркеров, при обнаружении которых начало кардиопротективной терапии привело бы к замедлению процессов миокардиального повреждения. Одним из наиболее изученных ранних маркеров кардиотоксичности является тропониновый тест. Повышение уровня тропонина I (Тн I) — ранний маркер последующего снижения ФВ ЛЖ у пациентов, находящихся на полихимиотерапии как с использованием антрациклиновых антибиотиков, так и с применением моноклональных антител (трастузумаб) [7;8]. Определение уровня (Тн I) показало малую вариабельность значений, а также высокую отрицательную прогностическую значимость.

Несмотря на актуальность и распространенность проблемы, в настоящее время отсутствует общепризнанная модель обследования кардионкологического пациента. Разработке единой тактики ведения пациентов с кардиотоксичностью могло бы способствовать создание локальных и федеральных регистров, крупных многоцентровых исследований с участием онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию.

Цель исследования — оценить риск кардиотоксичности химиотерапии пациентов с раком молочной железы и возможности профилактики по данным Нижегородского локального регистра, а также оценить распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, состояние сердечно-сосудистой системы и исходную кардиопротекторную терапию пациентов, включённых в регистр в зависимости от этапа химиотерапевтического лечения.

Материалы и методы

С ноября 2018 г. на базе ФБУЗ Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России и областного онкологического диспансера ведется консультативная помощь и активное наблюдение пациентов с онкопатологией, проходящих химиотерапевтическое лечение, в том числе пациентов с раком молочной железы. В ходе работы было инициировано исследование, представляющее собой локальный ретроспективно-проспективный регистр пациентов с раком молочной железы, получающих полихимиотерапию. По данным ретроспективной части с

ноября 2018 г. по февраль 2020 г. включено в регистр 150 пациентов высокого или очень высокого сердечно-сосудистого рисков (ССР) с раком молочной железы, получающих химиотерапевтическое лечение. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 г. с дополнениями 2000 г. Все пациенты, включённые в исследование (локальный регистр), подписывали одобренную локальным этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Все пациенты, включённые в локальный регистр, получали терапию антрациклинами либо трастузумабом и/или таксанами после терапии антрациклиновыми антибиотиками. Наблюдение продолжалось на протяжении четырёх либо восьми курсов в зависимости от назначенной схемы химиотерапевтического лечения. В ходе консультации пациенту проводилось стандартное клиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза, оценка параметров гемодинамики), оценка исходного ССР и риска развития кардиотоксичности по шкале клиники Mayo [9], лабораторное обследование (общий анализ крови, определение уровня креатинина, СКФ, глюкозы, тропонина I, АлАТ, АсАТ), а также эхокардиография (ЭхоКГ) с расчётом размеров левого и правого предсердий (ЛП, ПП), определения индекса объёма левого предсердия (ИОЛП), конечно-диастолического и конечно-систолического объёмов и размеров левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ), ФВ ЛЖ по методу Симпсона, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечно-диастолический размер КДР ПЖ) и толщина стенки правого желудочка (ТС ПЖ), TAPSE, оценка среднего давления в легочной артерии (СДЛА), диастолической функции.

Критерии включения в регистр:

Возраст старше 18 лет.

Морфологически верифицированный рак молочной железы, при котором предполагается проведение противоопухолевой терапии.

Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

Детский, подростковый возраст (до 18 лет).

Наличие сепсиса.

Коматозные состояния, делириозные состояния, алкоголизм / наркомания.

Психические заболевания.

Отказ в подписании формы информирован-

ного согласия на участие в наблюдательном исследовании

Электронная база данных исследования была создана с помощью Microsoft Office Excel 2019 с учетом требований, предъявляемых к современным реляционным базам данных. Статистическую обработку осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0., MedCalc 12.6.1.0. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [Q25-й процентиль; Q75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) — в случае нормального распределения величины. В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении независимых групп данных была принята мульти-групповая величина $p_{\text{mg}} < 0,017$. При сравнении количественных показателей в трёх группах и ненормальном распределении использовали критерий Крускала-Уоллиса. Сравнение дискретных величин (качественных показателей) проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее пяти, использовали двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Результаты представлены в виде абсолютных значений, в %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ретроспективную часть регистра было включено 150 пациентов высокого или очень высокого ССР с раком молочной железы, проходящих химиотерапевтическое лечение. Все пациенты, включенные в локальный регистр, получали терапию антрациклинами либо трастузумабом и/или таксанами после терапии антрациклиновыми антибиотиками. Все пациенты оценивались по шкале риска развития кардиотоксичности (табл. 1), при этом в связи с включением в схемы кардиотоксичных антрациклиновых антибиотиков и моноклональных антител, а также высоким распространением факторов ССР (артериальная гипертензия, сахарный диабет) в регистре преобладали пациенты высокого (82%) и очень высокого ССР (18%). Пациенты были разделены на две группы: первая группа включала пациентов ($N = 28$), у которых в ходе наблюдения сформировались явления кардиотоксичности, вторая группа включала пациентов, у которых в ходе наблюдения отсутствовали ранние и поздние признаки кардиотоксичности ($N = 122$). Признаками кардиотоксичности считалось снижение ФВ ЛЖ на 10% от исходного до значения нижней границы нормы (50%), либо появления объективных симптомов СН, либо повышения уровня маркеров повреждения миокарда (Тн I) в процессе лечения.

Возрастной состав обеих групп не различался: в первой группе средний возраст пациентов составил $51 \pm 10,05$ лет, во второй группе — $55,1 \pm 11,7$ лет ($p = 0,07$) (табл. 2). Наиболее распространённой сопутствующей патологией

Таблица 1

Шкала оценка риска развития кардиотоксичности [9]

Фактор риска, зависимой от терапии	Фактор риска, зависящий от пациента (+ 1 балл за каждый пункт)
Высокий — 4 балла Антрациклины, Циклофосфамид, Ифосфамид, Клофарбин, Герцептин	Сердечная недостаточность, в т.ч. СНсФВ
Умеренный — 2 балла Доцетаксел, Пертузумаб, Сунитиниб, Сорафиниб	Кардиомиопатия
Низкий — 1 балл Дацатиниб, Бевацумаб, Иматиниб, Лапитиниб	ИБС или её эквиваленты (периферический атеросклероз)
Очень низкий — 0 баллов Этопосид, Ритуксимаб, Талидомид	Артериальная гипертензия
	Сахарный диабет
	Антрациклины и/или лучевая терапия в анамнезе
	Возраст менее 15 или старше 65 лет
	Женский пол

Таблица 2

Клиническая и гемодинамическая характеристика первой и второй групп пациентов

Показатель	Группа I (n = 28)	Группа II (n = 122)	P-value
Возраст, лет	51±10,05	55,1±11,7	0,07
СД2 2 типа, %	19,2	15,5	0,76
АГ, %	53,8	46,7	0,5
ИБС, %	3,8	3,2	1,0
ХОБЛ и бронхиальная астма, %	7,1	4,9	0,67
САД, мм рт. ст.	129,7±20,05	132,4±8,1	0,55
ДАД, мм рт. ст.	75,5±5,6	76,6±7,5	0,43
ЧСС, уд./мин.	80,3±10,9	78,2±7,1	0,38

Таблица 3

Эхокардиографические параметры пациентов первой и второй групп на момент включения в регистр

Показатель	Группа I (n = 28)	Группа II (n = 122)	P-value
ФВ ЛЖ, %	61,3±6,76	63,1±6,6	0,19
ТМЖП, мм	9±2,1	10,3±2,1	0,31
ТЗС ЛЖ, мм	9,5±1,7	10±1,8	0,62
ИММЛЖ, г/м ²	89,2±7	89,31±18,7	0,64
ПЗР ЛП, мм	34,7±3,9	39,4±8	0,29
Е/А	1,2±0,4	1,3±0,5	0,76

были артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) в обеих группах: АГ — 53,8% и 46,7% соответственно ($p = 0,5$); СД2 — 19,2% и 15,5% соответственно ($p = 0,76$). Также относительно часто встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) (3,8% в первой группе, 3,2% во второй группе ($p = 1,0$)), а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма — 7,1% в первой группе, 4,9% во второй группе ($p = 0,67$). Гемодинамические параметры были также сопоставимы в обеих группах на момент включения в исследования: систолическое артериальное давление (САД) — $129,7 \pm 20,05$ мм рт. ст. в первой группе, $132,4 \pm 8,1$ мм рт. ст. во второй группе ($p = 0,55$); диастолическое артериальное давление (ДАД) — $75,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. в первой группе, $76,6 \pm 7,5$ мм рт. ст. во второй группе ($p = 0,43$); частота сердечных сокращений (ЧСС) — $80,3 \pm 10,9$ уд./мин. в первой группе, $78,2 \pm 7,1$ уд./мин. во второй группе ($p = 0,38$) (табл. 2).

Параметры ЭхоКГ на момент включения в исследование были также сопоставимы в обеих группах (табл. 3): ФВ ЛЖ — $61,3 \pm 6,76\%$ в первой группе, $63,1 \pm 6,6\%$ во второй группе

($p = 0,19$); ТМЖП — $9 \pm 2,1$ мм в первой группе, $10,3 \pm 2,1$ мм во второй группе ($p = 0,31$); ТЗС ЛЖ — $9,5 \pm 1,7$ мм в первой группе, $10 \pm 1,8$ мм во второй группе ($p = 0,62$); ИММЛЖ — $89,2 \pm 7$ г/м² в первой группе, $89,31 \pm 18,7$ г/м² во второй группе ($p = 0,64$); передне-задний размер (ПЗР) левого предсердия — $34,7 \pm 3,9$ мм в первой группе, $39,4 \pm 8$ мм во второй группе ($p = 0,29$); диастолическая функция, оценённая по данным трансмитрального диастолического потока, также не различалась в обеих группах ($1,2 \pm 0,4$ в первой группе, $1,3 \pm 0,5$ во второй группе ($p = 0,76$)).

На момент включения в регистр не было статистически значимых различий в составе терапии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина (иАПФ/АРА) принимали 19,2% пациентов в первой группе и 32,7% - во второй группе ($p = 0,24$); бета-адреноблокаторы (ББ) — 11,5% в первой группе и 15,5% во второй группе ($p = 0,76$); блокаторы кальциевых каналов (БКК), представленные преимущественно амлодипином, — в 15,3% в первой группе и в 16,3% во второй группе ($p = 0,9$); тиазидные диуретики — в

15,3% в первой группе и в 13,1 % во второй группе ($p = 0,9$); статины — в 3,8% в первой группе и 10,6% во второй группе ($p = 0,46$) (табл. 4).

После проведения четырёх курсов полихимиотерапии (ПХТ) у 28 пациентов (18,9%) обнаружены объективные признаки кардиотоксичности. У 22 пациентов (14,8%) — признаки ранней кардиотоксичности (18 пациентов — повышение уровня Тн I, 4 пациента — появление диастолической дисфункции после ПХТ). У четырёх пациентов (2,7%) — появление симптомов СН без снижения ФВ ЛЖ и повышения биохимических маркеров, у двух пациентов (1,3%) — развитие симптомной СН с низкой ФВ ЛЖ.

При проведении контрольного ЭхоКГ исследования после проведения четырёх курсов ПХТ значимых различий в основных показателях выявлено не было (табл. 5): ФВ ЛЖ — $60,9 \pm 5,18\%$ в I группе, $62,2 \pm 3,1\%$ в II группе ($p = 0,36$); ТМЖП — $9,1 \pm 2,6$ мм в I группе, $10,1 \pm 3,2$ мм в II группе ($p = 0,38$); ТЗС ЛЖ — $9,8 \pm 4,2$ мм в I группе, $10,7 \pm 1,56$ мм в II группе ($p = 0,7$); ИММЛЖ — $92,6 \pm 3,4$ г/м² в I группе, $89,66 \pm 12,5$ г/м² в II группе ($p = 0,12$); передне-задний размер ЛП — $35,3 \pm 3,2$ мм в I группе, $39,6 \pm 2,3$ мм в II группе ($p = 0,23$); диастолическая функция, оце-

нённая по данным трансмитрального диастолического потока, также не различалась в обеих группах (Е/А — $1,25 \pm 0,76$ в I группе, $1,31 \pm 0,44$ во II группе ($p = 0,76$)).

В ходе наблюдения в группе кардиотоксичности назначалась кардиопротективная терапия, представленная преимущественно блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ), ББ, а также статинами (табл. 4): иАПФ/АРА получали 19,2% пациентов до первого курса ПХТ и 50% после четвёртого курса ($p = 0,02$); ББ — 11,5% до первого курса и 53,8% после четвёртого курса ($p = 0,001$); БКК, представленные преимущественно амлодипином, — в 15,3% до первого курса и в 23% после четвёртого курса ($p = 0,5$); тиазидные диуретики — в 15,3 % до первого курса и в 23% после четвёртого курса ($p = 0,5$); статины — в 3,8% до первого курса и 38,4% после четвёртого курса ($p = 0,005$).

На фоне назначения кардиопротективной терапии наблюдалось значимое снижение САД ($129,7 \pm 20,05$ мм рт. ст. до первого курса, $117,4 \pm 13,7$ мм рт. ст. после четвёртого курса ПХТ ($p = 0,009$)) и ДАД ($75,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. до первого курса, $71,2 \pm 6,4$ мм рт. ст. после четвёртого курса ($p = 0,016$)); основным побочным эффектом

Таблица 4

Кардиопротективная терапия в группе кардиотоксичности при включении в регистр и после четвёртого курса химиотерапии

Показатель	Группа I (n = 28) в момент включения в регистр	Группа I (n = 28) после четвёртого курса ПХТ	P-value
иАПФ/АРА, %	19,2	50	0,02
ББ, %	11,5	53,8	0,001
БКК, %	15,3	23	0,5
Тиазидные диуретики, %	15,3	23	0,5
Статины, %	3,8	38,4	0,005

Таблица 5

Эхокардиографические параметры пациентов первой и второй групп после четырёх курсов полихимиотерапии

Показатель	Группа I (n = 28)	Группа II (n = 122)	P-value
ФВ ЛЖ, %	$60,9 \pm 5,18$	$62,2 \pm 3,1$	0,36
ТМЖП, мм	$9,1 \pm 2,6$	$10,1 \pm 3,2$	0,38
ТЗС ЛЖ, мм	$9,8 \pm 4,2$	$10,7 \pm 1,56$	0,7
ИММЛЖ, г/м ²	$92,6 \pm 3,4$	$89,66 \pm 12,5$	0,12
ПЗР ЛП, мм	$35,3 \pm 3,2$	$39,6 \pm 2,3$	0,23
Е/А	$1,25 \pm 0,76$	$1,31 \pm 0,44$	0,76

являлась симптомная гипотония (3,8% — при включении в исследование, 38,4% — после четвёртого курса ($p = 0,049$)), что, по всей видимости, связано с реакцией на кардиопротективную терапию у пациентов без АГ в анамнезе с исходно низким уровнем АД. Показатели ЧСС достоверно не различались: $80,3 \pm 10,9$ уд./мин. до первого курса, $79,9 \pm 10,7$ уд./мин. после четвёртого курса ($p = 0,9$), что связано с низкими дозами ББ на этапе титрации дозы у пациентов с исходно нормальным уровнем АД или гипотонией.

У 18 пациентов в группе кардиотоксичности наблюдалось повышение уровня Тн I, при этом Тн I у 7 пациентов определялся качественным методом. Повышение уровня тропонина I наблюдалось преимущественно к третьему курсу ПХТ (66,6%). На фоне назначения кардиопротективной терапии у 16 пациентов (88,8%) наблюдалась нормализация уровня Тн I в среднем к шестому курсу ПХТ.

Обсуждение

При первичной оценке данных локального регистра кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы явления кардиотоксичности, преимущественно проявляющиеся биохимической кардиотоксичностью в виде повышения уровня тропонина I, возникли в 18,6% случаев. Систолическая функция, оцениваемая показателем ФВ ЛЖ, статистически значимо не различалась у пациентов на протяжении восьми курсов ПХТ, в том числе в группе, где возникало повышение уровня Тн I. С учётом имеющихся данные по положительной прогностической значимости уровня Тн I в последующем формировании систолической дисфункции левого желудочка и СН при повышении уровня Тн I кажется необходимым включение в дальнейшее исследование нарушений глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS), а также оценки диастолической функции, определяемой при помощи тканевой доплерографии. При одновременном использовании тропонинового теста и определении глобальной продольной деформации по данным литературы вероятность развития дальнейшего повреждения сердца и развития дисфункции ЛЖ при отклонении обоих показателей составляет 94%, а отрицательная прогностическая значимость при нормальных показателях обоих параметров — 97% [10].

В исследовании С. Santora и соавт. при проведении стандартной двухмерной ЭхоКГ только измерение глобальной продольной деформации левого желудочка и соотношение E/e' имело прогностическую значимость при определении

ранней кардиотоксичности после курса антрациклиновых антибиотиков. При этом обращает на себя внимание тот факт, что ухудшение диастолической функции встречалось у большего количества пациентов (39%) по сравнению со снижением общей продольной деформации левого желудочка (17%) [4]. Однако тактика назначения кардиопротективной терапии при нарушении диастолической функции на текущий момент не определена. Исследуемые группы пациентов обладали как высоким уровнем исходного ССР (высокий или очень высокий ССР), так и риском формирования кардиотоксичности, оценённым при использовании шкалы риска кардиотоксичности клиники Mayo. Высокий риск кардиотоксичности определялся прежде всего наличием исходного высокого ССР в виде сочетания факторов риска (возраст, АГ, СД), а также включением в схемы химиотерапии кардиотоксичных антрациклиновых антибиотиков. При этом, несмотря на наличие высокого ССР, регулярную кардиопротективную и антигипертензивную терапии получал достаточно низкий процент пациентов. В ходе назначения кардиопротективной терапии отмечалось возникновение симптомной гипотонии, что было связано с исходно низким АД у ряда пациентов. Данное наблюдение указывает на необходимость дополнительного исследования групп кардиопротективных препаратов, не обладающих гипотензивным эффектом; при этом наиболее перспективным кандидатом на эту роль на текущий момент являются статины, протективная профилактическая роль которых подтверждена в ряде исследований [11, 12]. По данным нашего регистра статинотерапия в ходе наблюдения пациентов потребовалась в 38,4% случаев в группе кардиотоксичности.

У 18 пациентов в группе кардиотоксичности наблюдалось повышение уровня Тн I, которое наблюдалось преимущественно к третьему курсу ПХТ. На фоне назначения кардиопротективной терапии у 16 пациентов (88,8%) наблюдалась нормализация уровня Тн I, что подтверждает эффективность кардиопротективной терапии (иАПФ/АРА, ББ, статины) в снижении биомаркеров у пациентов, получающих ПХТ.

Заключение

Пациенты с раком молочной железы, получающие ПХТ с включением в схему антрациклиновых антибиотиков, имеют значимый риск кардиотоксического эффекта, особенно ранней биохимической кардиотоксичности. Своевременное назначение кардиопротективной терапии позволяет скорректировать ранние признаки биохимической кардиотоксичности и продолжить химиотерапевтическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zheng JY, Mixon AC, McLarney MD. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2021;19:1-12. doi: 10.1007/s40141-021-00312-9. Epub ahead of print.
2. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2019;280:163-175. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
3. Orsaria P, Grasso A, Ippolito E, Pantano F, Sammarra M, Altomare C, et al. Clinical Outcomes Among Major Breast Cancer Subtypes After Neoadjuvant Chemotherapy: Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival. *Anticancer Res.* 2021;41(5):2697-2709. doi: 10.21873/anticancer.15051.
4. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):930-936. doi: 10.1093/ehjci/jex033.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
6. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293
8. Colombo A, Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* 2013;9(1):105-18. doi: 10.2217/fca.12.73
9. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
10. Zhao R, Shu F, Zhang C, Song F, Xu Y, Guo Y, et al. Early Detection and Prediction of Anthracycline-Induced Right Ventricular Cardiotoxicity by 3-Dimensional Echocardiography. *JACC CardioOncol.* 2020;2(1):13-22. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.007.
11. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x
12. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e018393. doi: 10.1161/JAHA.119.018393

Информация об авторах

Субботин Александр Константинович, аспирант кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: alex_subb@inbox.ru.

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000 0002 9659 7010. E-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Чичканова Ангелина Семеновна, заведующая отделением дневного стационара для проведения химиотерапии ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия. E-mail: angelinachichkanova@yandex.ru.

Information about the authors

Alexander K. Subbotin, graduate student of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: alex_subb@inbox.ru.

Ekaterina I. Tarlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000 0002 9659 7010. E-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Angelina S. Chichkanova, head of the department of the day hospital for chemotherapy, Nizhny Novgorod Regional Oncological clinic, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: angelinachichkanova@yandex.ru.

Получено / Received: 24.06.2021

Принято к печати / Accepted: 17.08.2021

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.С. Крутиков¹, В.А. Цветков¹, С.И. Чистякова¹, Р.О. Акаев²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

²ГБУ «Грозненская центральная районная больница» Минздрава России, Грозный, Россия

Цель: изучить уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с сахарным диабетом 2 типа с диастолической дисфункцией и при различных типах ремоделирования левого желудочка. **Материалы и методы:** обследовано 256 больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, имевших умеренную артериальную гипертензию (АГ) и без клинических признаков хронической сердечной недостаточности. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту и полу с обследуемыми больными. Всем пациентам определяли концентрацию мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови. Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии в В- и М-режимах по стандартной методике. **Результаты:** выявлено, что у пациентов с СД 2 типа и диастолической дисфункцией концентрация BNP составила 156 (84; 228) пг/мл, у больных без нарушений диастолического наполнения — 24 (12; 38) пг/мл. Наиболее высокие показатели BNP были выявлены в подгруппе больных с рестриктивным типом трансмитрального потока. Также показатели BNP были выше в группе больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). **Заключение:** у всех пациентов с СД 2 типа и сопутствующей умеренной АГ даже при отсутствии клинических признаков ХСН отмечается повышение уровня BNP по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие значения BNP наблюдались у больных, имевших тяжёлую диастолическую дисфункцию и неблагоприятные варианты ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(3):56-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-56-61

Контактное лицо: Владимир Александрович Цветков, vialtsvetkov@gmail.com

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF NATRIURETIC PEPTIDES IN DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

E.S. Krutikov¹, V.A. Tsvetkov¹, S.I. Chistyakova¹, R.O. Akaev²

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

²Grozny Central District Hospital, Grozny, Russia

Objective: of article was to study the level of cerebral natriuretic peptide in patients with type 2 diabetes mellitus with diastolic dysfunction and with various types of left ventricular remodeling. **Materials and methods:** 256 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) who had moderate arterial hypertension (AH) and no clinical signs of chronic heart failure were examined. The control group consisted of 30 practically healthy persons, comparable in age and sex with the examined patients. All patients were determined the concentration of brain natriuretic peptide (BNP) in blood plasma. The structural and functional parameters of the heart were determined by echocardiography in B- and M-modes according to the standard technique. **Results:** in patients with type 2 diabetes and diastolic dysfunction, the BNP concentration was 156 (84; 228) pg / ml, in patients without diastolic filling disorders — 24 (12; 38) pg / ml. The highest BNP values were found in the subgroup of patients with a restrictive type of transmitral flow. Also, BNP values were higher in the group of patients with concentric and eccentric left ventricular (LV) hypertrophy. **Conclusion:** in all patients with type 2 diabetes and concomitant moderate hypertension, even in the absence of clinical signs of CHF, there is an increase in the BNP level compared to the control

group. The highest BNP values were observed in patients with severe diastolic dysfunction and unfavorable variants of LV remodeling.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, brain natriuretic peptide, chronic heart failure

For citation: Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O. Clinical significance of the determination of natriuretic peptides in diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):56-61. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-56-61

Corresponding author: Vladimir A. Tsvetkov, vlatstvetkov@gmail.com

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой одно из наиболее частых, однако малоизученных осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа. По результатам различных клинических исследований распространённость ХСН при СД очень вариабельна (от 4 до 30-40%). Такие противоречивые эпидемиологические данные могут быть объяснены преобладанием фенотипа ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) в этой популяции, сложностью его клинической диагностики у лиц в старших возрастных группах, при ожирении и других коморбидных состояниях, часто встречающихся у данной категории пациентов. С другой стороны, сочетание СД 2 типа и ХСН оказывает крайне неблагоприятное влияние на течение заболевания, трудоспособность и прогноз для таких больных [1,2]. Таким образом, актуальной задачей современной кардиологии и диабетологии является разработка надёжных диагностических критериев для своевременного выявления и оценки тяжести сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа.

Традиционно в отечественной медицинской практике для диагностики ХСН используются клинические симптомы, интерпретация которых зачастую затруднена при многочисленных осложнениях СД, а также эхокардиография (ЭхоКГ). При этом, учитывая высокую частоту СНсФВ у этих больных и сложность адекватной ультразвуковой оценки диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), во многих случаях отмечается как гипер- так и гиподиагностика данного синдрома при СД 2 типа [3]. В связи с этим большой интерес представляет поиск лабораторных маркеров ХСН. В последние годы, согласно клиническим рекомендациям для установления диагноза ХСН, помимо типичных симптомов и обследования, целесообразно лабораторное определение уровня натрийуретических пептидов, среди которых наиболее изучены мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4,5]. Однако попытка выработать универсальные диагностические значения BNP или NT-proBNP для ХСН особых успехов не принесла. Был выявлен целый

ряд факторов, оказывающих существенное влияние на их уровни, многие из которых распространены в популяции больных с СД: ожирение, нарушение функции почек, инсулинорезистентность, инсулинотерапия и др. [6,7].

На сегодняшний день для практических целей используется понятие «точки разделения» по уровню BNP и NT-proBNP при ХСН. Для BNP такой границей является концентрация 100 пг/мл: значения показателя ниже этого уровня позволяют считать ХСН маловероятной. Высокая её вероятность предполагается, когда данный уровень превышает 500 пг/мл [4]. Диагностическая ценность и конкретные значения BNP или NT-proBNP при СНсФВ остаются дискуссионными [8]. Кроме того, появились данные о прогностической роли уровней BNP или NT-proBNP, а также значимости их определения для диагностики различных вариантов поражения миокарда [4,5].

Цель исследования —изучить уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с сахарным диабетом 2 типа с диастолической дисфункцией и при различных типах ремоделирования левого желудочка.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 256 больных с СД 2 типа, имевших умеренную артериальную гипертензию (АГ). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Критериями не включения в исследование были наличие в анамнезе инфаркта миокарда, стенокардии, клапанных и воспалительных заболеваний сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, постоянная форма трепетания или фибрилляции предсердий, морбидное ожирение, снижение функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²), ХСН III-IV функционального класса по NYHA (1984), инсулинотерапия, систолическая дисфункция ЛЖ.

Данное исследование соответствует положениям Хельсинской декларации и одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол №5 от 07.05.2019 г.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Больные с СД 2 типа и АГ (n = 244)
Возраст, лет	58,5±3,5
Женщины, %	59
Мужчины, %	41
Индекс массы тела, кг/м ²	34,1±1,5
Длительность СД, лет	5,2±1,8
Длительность АГ, лет	5,9±1,7
HbA1c, %	7,8 (7,2; 8,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	71,5 (64,1; 78,3)

Таблица 2

Морфофункциональные показатели диастолической функции левого желудочка

Показатель	Пациенты с СД 2 типа с диастолической дисфункцией (n = 209)	Пациенты с СД 2 типа без диастолической дисфункции (n = 47)	Контроль (n = 30)	Достоверность
Е, м/с	0,6 (0,58; 0,62)	0,72 (0,7; 0,78)	0,75 (0,72; 0,79)	Р 1-2 = 0,042 Р 2-к = 0,053 Р 1-к = 0,039
А, м/с	0,72 (0,65; 0,74)	0,58 (0,57; 0,6)	0,52 (0,5; 0,54)	Р 1-2 = 0,04 Р 2-к = 0,051 Р 1-к = 0,037
Е/А	0,83 (0,82; 0,84)	1,24 (1,22; 1,3)	1,45 (1,4; 1,47)	Р 1-2 = 0,038 Р 2-к = 0,052 Р 1-к = 0,036
Е/е	14 (12; 16)	7 (6; 8)	6 (5; 7)	Р 1-2 = 0,031 Р 2-к = 0,064 Р 1-к = 0,029
ДЗЛК	15 (14; 16)	10 (9; 11)	9 (8; 10)	Р 1-2 = 0,034 Р 2-к = 0,059 Р 1-к = 0,032

Примечание: Е — скорость раннего диастолического потока; А — максимальную скорость потока предсердной систолы; е — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу; ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах; Р 1-2, Р 2-к, Р 1-к — сравнение показателей между группами пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ и без неё, группами пациентов и контролем.

Концентрацию BNP определяли на оборудовании фирмы Immulite 2000 Siemens (Германия) методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа. Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии на аппарате Philips EPIQ 5 (Нидерланды) в В- и М-режимах по стандартной методике [9].

Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Использовали методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись, как n — коли-

чество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (σ), при описании признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану (Me), 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных — частоту и долю в процентах). Критерий Крускала-Уоллиса (критерий H) применялся для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. При проведении сравнений уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты

Основные демографические, антропометрические и анамнестические сведения о пациентах, включенных в исследование, даны в табл. 1.

Всем пациентам было выполнено ЭхоКГ исследование по стандартной методике. Для оценки систолической функции бо́льшим проведена оценка фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. У всех пациентов визуально отсутствовали зоны нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ. При этом ФВ ЛЖ в группе пациентов с СД 2 типа составила 59% (55; 61), в группе контроля — 64% (62; 66), $p > 0,05$. Диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ была выявлена у 82 % бо́льших (209 человек) (табл. 2).

У пациентов с СД 2 типа и умеренной АГ нами был исследован уровень BNP в зависимости от наличия диастолической дисфункции. Выявлено, что у пациентов с диастолической дисфункцией концентрация BNP составила 156 (84; 228) пг/мл, у бо́льших без нарушений диастолического наполнения — 24 (12; 38) пг/мл, $p = 0,026$. У обследованных бо́льших варианты диастолической дисфункции ЛЖ распределялись следующим образом: ригидный тип выявлен у 58%,

псевдонормальный тип определялся у 31%, рестриктивный тип — у 11% пациентов.

При изучении уровня BNP в зависимости от типа диастолической дисфункции получены результаты, представленные в табл. 3.

Таким образом, наиболее высокие показатели BNP были выявлены в подгруппе бо́льших с рестриктивным типом трансмитрального потока.

При определении степени гипертрофии ЛЖ у бо́льших с СД 2 типа и умеренной АГ были получены следующие результаты (табл. 4).

Таким образом, было выявлено, что у 71% (182 человека) пациентов с СД 2 типа и АГ определяется ГЛЖ.

При изучении типов ремоделирования ЛЖ у бо́льших с СД 2 типа и умеренной АГ наблюдались все четыре геометрические модели, предложенные классификацией. Среди обследованных пациентов у наибольшего числа лиц наблюдалось ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии — 59 % (107 человек). Частота эксцентрической гипертрофии ЛЖ составила 32 % (58 человек), концентрическое ремоделирование выявлено у 7% (8 человек), нормальная геометрия ЛЖ определялась у 2% пациентов (4 человека).

Таблица 3

Уровень BNP в зависимости от типа диастолической дисфункции

Показатель	Ригидный тип (n = 121)	Псевдо-нормальный тип (n = 65)	Рестриктивный тип (n = 23)	Достоверность
Уровень BNP	78 (44; 92)	142 (134; 178)	196 (162; 244)	P 1-2 = 0,036 P 2-3 = 0,042 P 1-3 = 0,032

Примечание: P 1-2, P 2-3, P 1-3 — сравнение показателей между группами пациентов с различными типами диастолической дисфункции.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ, характеризующие гипертрофию левого желудочка у бо́льших с сахарным диабетом 2 типа и умеренной гипертензией

Показатель	Пациенты с СД 2 типа и АГ (n = 256)	Контроль (n = 30)	Достоверность
Задняя стенка ЛЖ, см	1,2 (1,0; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)	P = 0,042
Межжелудочковая перегородка, см	1,2 (1,1; 1,4)	0,8 (0,7; 0,9)	P = 0,042
Масса миокарда ЛЖ, г	292 (254; 318)	220 (216; 228)	P = 0,033
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	142 (128; 154)	102 (98; 108)	P = 0,031
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,48 (0,42; 0,52)	0,36 (0,34; 0,38)	P = 0,044

Таблица 5

Уровень BNP в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Показатель	Нормальная геометрия ЛЖ (n = 4)	Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n = 8)	Концентри-ческая гипертрофия ЛЖ (n = 107)	Эксцентрическая гипертро-фия ЛЖ (n = 58)	Достоверность
Уровень BNP	24 (18; 32)	62 (44; 78)	156 (122; 184)	172 (146; 244)	Р 1-2 = 0,044 Р 1-3 = 0,038 Р 1-4 = 0,036 Р 2-3 = 0,041 Р 2-4 = 0,04 Р 3-4 = 0,047

Примечание: Р 1-2, Р 1-3, Р 1-4, Р 2-3, Р 2-4, Р 3-4 — сравнение показателей между группами пациентов с различными типами ремоделирования ЛЖ.

При изучении уровня BNP в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ были получены данные, представленные в табл. 5.

Таким образом, наиболее высокие показатели BNP были выше в группе больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка. Наиболее высокий уровень BNP выявлен при эксцентрической гипертрофии левого желудочка.

Обсуждение

Данные многих популяционных исследований указывают на крайне неблагоприятное влияние сопутствующего СД 2 типа на развитие и прогрессирование ХСН [1,2]. Таким образом, своевременная диагностика нарушений функции сердца у данной категории больных приобретает критическую значимость. При этом значимость клинических признаков на ранних стадиях ХСН в этой ситуации весьма низка из-за сопутствующих осложнений СД, приоритетное диагностическое значение в данном случае имеют ЭхоКГ и плазменные уровни BNP или NT-proBNP. Однако ультразвуковые и лабораторные критерии диагностики СНсФВ в настоящее время остаются до конца неопределёнными [8, 9].

В настоящем исследовании у всех больных с СД 2 типа в сочетании с умеренной АГ без клинических признаков ХСН отмечался более высокий уровень BNP по сравнению с группой здоровых лиц. Также получены данные о наличии прямой связи между повышением содержания BNP и прогностически неблагоприятными вариантами диастолической дисфункции и нарушениями геометрии ЛЖ при СД 2 типа. Так, наиболее высокие значения плазменной концентрации BNP наблюдались у больных с псевдонормальным и рестриктивным типом нарушения расслабления миокарда, а также

концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ. При этом различий в обследованных группах больных по полу, возрасту, индексу массы тела — факторам, оказывающим существенное влияние на уровни натрийуретических пептидов, — не было. То есть результаты данного исследования позволяют рассматривать повышение уровня BNP не только как диагностический критерий поздних стадий ХСН с систолической дисфункцией, но и как независимый маркер тяжести ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушения его диастолической функции при СНсФВ.

Заключение

У всех пациентов с СД 2 типа и сопутствующей умеренной АГ даже при отсутствии клинических признаков ХСН отмечается повышение уровня BNP по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие значения BNP наблюдались у больных, имевших тяжёлую диастолическую дисфункцию ЛЖ (псевдонормальный и ригидный её типы). Также повышение BNP ассоциировано с развитием неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ (концентрической и эксцентрической гипертрофии).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., Anker S.D., Rosano G., Bauersachs J., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehf.1170
2. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., Allen L.A., Chan M., Desai A.S., et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure.* 2019;25(8):584 – 619. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.05.007
3. Кобалава Ж.Д., Ешняязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология.* 2019;59(4):76-87. doi: 10.18087/2019.4.10253
4. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G., Kozhuharov N., et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-731. doi: 10.1002/ehf.1494
5. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2011;57(2):131-40. doi:10.1016/j.jcc.2011.01.002
6. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Failure Reviews.* 2012;17(1):81-96. doi: 10.1007/s10741-011-9249-z
7. Rorth R., Jhund P.S., Kristensen S.L., Desai A.S., Kober L., Rouleau J.L., et al. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):40-49. doi: 10.1002/ehf.1359
8. Tanase D.M., Radu S., Al Shurbaji S., Baroi G.L., Florida Costea C., Turliuc M.D., et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2629. doi:10.3390/ijms20112629
9. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(4), 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011

Информация об авторах

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Россия, Симферополь E-mail: nephrostar@yandex.ru ORCID: 0000-0002-5754-4418.

Цветков Владимир Александрович, к.м.н., Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Россия, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-0477-0435 E-mail: vlalstvetkov@gmail.com.

Чистякова Светлана Игоревна, к.м.н., Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Россия, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-3505-2658 E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru.

Акаев Рустам Олхазурович, врач-нефролог, ГБУ «Грозненская центральная районная больница» Минздрава России, Грозный, Россия. ORCID: 0000-0002-3897-8042 E-mail: akaevrustam1975@mail.ru.

Information about the authors

Evgeniy S. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-5754-4418 E-mail: nephrostar@yandex.ru.

Vladimir A. Tsvetkov, PhD, Cand. Sci. (Med.), S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-0477-0435 E-mail: vlalstvetkov@gmail.com.

Svetlana I. Chistyakova, Cand. Sci. (Med.), S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-3505-2658 E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru.

Rustam O. Akaev, Grozny Central District Hospital, Grozny, Russia. ORCID: 0000-0002-3897-8042 E-mail: akaevrustam1975@mail.ru.

Получено / Received: 30.07.2021

Принято к печати / Accepted: 17.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-62-71

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ПРИВЫЧНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

В.В. Горбань, И.В. Ковригина, Е.В. Горбань, В.С. Меньших

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

Цель: выявление возрастных изменений вариабельности ритма сердца (ВРС) у лиц с артериальной гипертензией (АГ), ассоциированных с психологическим стрессом и физической активностью (ФА) для целенаправленной профилактики и реабилитации. **Материалы и методы:** обследование основных групп, состоящих из 37 лиц молодого возраста (26 юношей и 11 девушек, средний возраст — 22,2 года) и 94 лиц второго среднего возраста (35 мужчин и 59 женщин, средний возраст — 56,0 лет) включало анкетирование, антропометрию, клинико-инструментальное обследование, электрокардиографию, мониторинг ВРС. Контрольные группы для молодых людей ($n = 72$) и лиц второго среднего возраста ($n = 10$) были сопоставимы с основными по возрасту и полу. **Результаты:** частота избыточной массы тела и ожирения, низкой ФА, а также среднего и высокого уровней психологического стресса у молодых людей с АГ составила 51,4%, 64,1%, и 59,5%, а у лиц среднего возраста с АГ — 87,2%, 55,4% и 41,5% соответственно. При АГ у лиц второго среднего возраста в отличие от молодых людей ВРС характеризовалась при низком уровне психологического стресса меньшими значениями параметров SDNN, RMSSD, pNN(50) и вегетативного показателя (ВП), которые указывали на меньшую ВРС и низкую парасимпатическую активность и, наоборот, более высоким значением индекса напряжения (ИН), отражающим напряженность процессов регуляции ритма сердца. При среднем и высоком уровнях стресса статистически значимые различия вышеуказанных параметров дополнялись более низким значением триангулярного индекса, интегрально отражающего снижение ВРС. Наличие АГ у пациентов второго среднего возраста в отличие от молодых людей и при низком уровне, и при умеренном и высоком уровнях ФА сопровождалось снижением значений SDNN, RMSSD, pNN(50), ВП, что свидетельствовало о меньшей общей ВРС, низкой парасимпатической активности вегетативной нервной системы. Наоборот, более высокий ИН подтверждал напряжённость процессов регуляции ритма сердца. **Заключение:** определение предикторов развития АГ, отражающих общую ВРС, симпато-вагальный баланс и напряжённость процессов регуляции ритма сердца, ассоциированных с уровнями психологического стресса и физической активности, а также возрастом, может транслироваться в амбулаторную практику для обозначения мишеней профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, физическая активность, психологический стресс, молодой возраст, второй средний возраст

Для цитирования: Горбань В. В., Ковригина И. В., Горбань Е. В., Меньших В. С. Возрастные особенности вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией: влияние стресса и привычной физической активности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):62-71. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-62-71

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

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: THE EFFECT OF STRESS AND HABITUAL PHYSICAL ACTIVITY

V.V. Gorban, I.V. Kovrigina, E.V. Gorban, V.S. Menshix

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: identifying age-related changes in the variability of the heart rhythm (HRV) in individuals with arterial hypertension (AG) associated with psychological stress and physical activity (FA) for targeted prevention and rehabilitation. **Material and methods:** the survey of the main groups consisting of 37 people's persons (26 young men and 11 girls at the age of 22,2 years) and 94 - 2nd middle age (35 men and 59 women aged 56,0 years) included: questioning, anthropometry, clinical and instrumental examination, electrocardiography, HRV monitoring. Control groups for young people ($n = 72$) and persons of the 2nd middle age ($n = 10$) were comparable with the main ones and sex. **Results:** the frequency of excess body

and obesity, low facilities, as well as the average and high levels of psychological stress in young people with AG amounted to 51,4%, 64,1%, and 59,5%, and in middle-aged people with AG — 87,2%, 55,4% and 41,5%, respectively. With AG in persons of the 2nd middle age, in contrast to young people, HRV were characterized at a low level of psychological stress with smaller values of the parameters of SDNN, RMSSD, PNN (50) and VP, which were indicated to a smaller HRV and low parasympathetic activity and, on the contrary, higher the value of the voltage index (VI) reflecting the intensity of the control processes of the heart rhythm; with an average and high levels of stress, statistically significant differences in the above parameters were supplemented by a lower value of the triangular index, which integrally reflects the decrease in WRC. The presence of hypertension in the patients of the 2nd middle age, in contrast to young people and at a low level, and at a moderate and high levels of the FA, was accompanied by a decrease in SDNN, RMSSD, PNN (50) values, which indicated the smaller general HRV, low parasympathetic activity the vegetative nervous system; on the contrary, higher VI confirmed the participation of the central contour and the intensity of the regulation of the rhythm of the heart. **Conclusion:** determination of the predictors of the development of AG reflecting the general HRV, the sympathy-vagal balance and the tension of the rhythm of the heart rhythm associated with the levels of psychological stress and physical activity, as well as age, can be broadcast in an outpatient practice to designate targets of preventive and rehabilitation activities.

Keywords: heart rate variability, physical activity, psychological stress, young age, 2nd middle age

For citation: Gorban V. V., Kovrigina I. V., Gorban E. V., Menshikh V. S. Age-related characteristics of heart rate variability in patients with arterial hypertension: the effect of stress and habitual physical activity. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):62-71. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-62-71

Введение

Низкая физическая активность (ФА) [1] и тревожные расстройства [2], сопровождаемая повышением симпатической активности [3], не только у лиц среднего и пожилого, но даже у лиц молодого возраста увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности в будущем независимо от наличия коморбидных заболеваний и даже после контроля универсальных факторов риска (курения, образа жизни и социально-экономического статуса) [4]. Нарушение функции блуждающего нерва, на которое указывает снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), может быть одним из механизмов, связывающих сердечно-сосудистые заболевания с тревожными расстройствами [4]. Известно, что вегетативные нарушения предшествуют клиническим проявлениям артериальной гипертензии (АГ), являются её патофизиологической основой, будучи потенциально вовлеченными в её прогрессирование. Даже люди с нормальным артериальным давлением (АД) находятся в зоне вероятного развития АГ при наличии низкой ФА и стрессовых событиях, провоцирующих нарушения вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. Имеются данные о понижении ВРС у лиц с тревожными расстройствами в состоянии покоя, хотя эти результаты противоречивы [6]. У взрослых описана aberrantная нейробиологическая реакция на стресс [7], но ВРС недостаточно изучена в контексте тревоги у молодых людей (до 24 лет) [8]. Учитывая данные о том, что повышенная симпатическая активность и снижение ВРС ассоциированы с началом летальных сердечных явлений, оправдано изучение вегетативного поведения сердца у молодых людей и в зависимости от уровня ФА [3]. Вышеизложенное подчеркивает актуальность выявления наруше-

ний ВНС по данным ВРС в зависимости от психологического стресса и физической активности у лиц и молодого и среднего возраста с АГ для выявления целей направленных превентивных воздействий.

Материал и методы

Исследование проводилось в двух возрастных периодах. 37 молодых людей с АГ 1-й степени со средним возрастом $22,3 \pm 0,8$ года были включены в первую основную группу. Вторую основную группу составили 94 больных АГ второго среднего возраста $55,9 \pm 2,1$ года. На момент обследования пациенты не принимали лекарственных препаратов. Контрольную группу для молодых людей составили 72 человека (35 юношей и 37 девушек) со средним возрастом $21,8 \pm 0,2$ года. В контрольную группу для второго среднего возраста вошли 10 человек (6 женщин и 4 мужчины) со средним возрастом $45,0 \pm 6,1$ года. Исследование проводилось в условиях Кубанского государственного медицинского университета на кафедре поликлинической терапии с 2015 по 2019 гг. Участниками исследования были подписаны информированные согласия и согласия для обработки персональных данных. При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинской Декларации.

Критериями включения в исследование в контрольные группы были индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м², уровни систолического АД (САД) не выше 139 мм рт. ст. и ДАД не выше 89 мм рт. ст., отсутствие табакокурения. Критериями включения в первую основную группу были наличие гипертонической болезни (ГБ) 1-й и 2-й стадий, АГ 1-й и 2-й степеней, возраст от 18 до 35 лет. Критериями включения во

вторую основную группу были наличие ГБ 1-й и 2-й стадий, АГ 1-й и 2-й степеней, возраст от 36 до 64 лет. Критериями исключения из исследования были кардиологические заболевания (за исключением АГ 1-й и 2-й стадий), болезни эндокринной системы, органов дыхания, почек, онкопатология, острые инфекционные заболевания, психические расстройства, злоупотребление алкоголем, период беременности и лактации у женщин.

Верификация диагноза у лиц, составивших основные группы, основывалась на данных клинико-лабораторного и инструментального исследования, включавшего общеклинические и биохимические исследования крови и мочи, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ. По результатам анкетирования выделяли уровни привычной ФА — низкий (умеренная или быстрая ходьба 30 и более мин. в сутки), средний (быстрая

ходьба, плавание, езда на велосипеде, танцы дольше 30 мин. в сутки) и высокий (бег, аэробика, плавание на дистанцию, езда на велосипеде в гору). Уровни психологического стресса по опроснику Reeder определяли, исходя из ответов на семь вопросов (с оценкой от 1 до 4 баллов на каждый вопрос), со следующей градацией для мужчин и женщин соответственно: низкий (3,0 – 4,0 и 2,8 – 4,0 балла), средний (2,0 – 3,0 и 1,8 – 2,8 балла) и высокий (1,0 – 2,0 и 1,0 – 1,8 балла).

Плечевая тонометрия проводилась автоматическим аппаратом OMRON i-Q142. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не меньше трех измерений с двухминутным интервалом; при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. производили одно дополнительное измерение. Результатом считали наименьшее из трёх величин. Динамическое наблюдение включало не менее трех визитов пациентов с АГ.

Таблица 1

Общая характеристика молодых людей с АГ

Показатель	Группы с АГ		Р	Контрольная группа		Р
	Юноши (n = 26)	Девушки (n = 11)		Юноши (n = 35)	Девушки (n = 37)	
Возраст, годы	22,9 $\pm$ 1,0	20,6 $\pm$ 0,8	0,168	21,9 $\pm$ 0,4	21,7 $\pm$ 0,3	0,688
Рост, см	180,4 $\pm$ 1,0	167,3 $\pm$ 1,5*	0,000	181,4 $\pm$ 1,0	166,7 $\pm$ 0,9	0,000
САД, мм рт. ст.	137,8 $\pm$ 1,8#	127,4 $\pm$ 4,3*°	0,012	122,3 $\pm$ 1,7	109,4 $\pm$ 1,7	0,000
ДАД, мм рт. ст.	86,9 $\pm$ 1,3#	83,8 $\pm$ 3,2°	0,287	73,3 $\pm$ 1,2	71,2 $\pm$ 1,4	0,261
ИМТ, кг/м ² (ср. значение)	27,0 $\pm$ 1,2#	24,2 $\pm$ 1,3°	0,178	22,6 $\pm$ 0,3	21,1 $\pm$ 0,2	0,090
<18,5 кг/м ² , %	-(0)	9,1 $\pm$ 9,6 (1)	-	-(0)	-(0)	-
18,5–24,9 кг/м ² , %	46,2 $\pm$ 10,2 (12)	45,4 $\pm$ 16,6 (5)	0,967	100,0 (35)	100,0 (37)	-
25,0–29,9 кг/м ² , %	34,6 $\pm$ 9,7 (9)	27,3 $\pm$ 14,8 (3)	0,683	- (0)	- (0)	-
≥ 30 кг/м ² , %	19,2 $\pm$ 8,0 (5)	18,2 $\pm$ 12,9 (2)	0,947	- (0)	- (0)	-
ОТ (у мужчин <94 см; у женщин <80 см), %	57,7 $\pm$ 10,1 (15)	63,6 $\pm$ 16,0 (7)	0,734	100,0 (35)	100,0 (37)	-
ОТ (у мужчин 94–102 см; у женщин 80–88 см), %	23,1 $\pm$ 8,6 (6)	27,3 $\pm$ 14,8 (3)	0,799	- (0)	- (0)	-
ОТ (у мужчин >102 см; у женщин >88 см), %	19,2 $\pm$ 8,0 (5)	9,1 $\pm$ 9,6 (1)	0,470	- (0)	- (0)	-
Уровень привычной ФА: низкий, %	34,6 $\pm$ 9,7 (9)	54,5 $\pm$ 16,6 (6)	0,287	25,8 $\pm$ 7,6 (9)	43,3 $\pm$ 8,4 (16)	0,128
умеренный, %	46,2 $\pm$ 10,2 (12)	34,6 $\pm$ 16,0 (4)	0,542	57,1 $\pm$ 8,6 (20)	37,8 $\pm$ 8,2 (14)	0,109
высокий, %	19,2 $\pm$ 8,0 (5)	9,1 $\pm$ 9,6 (1)	-	17,1 $\pm$ 6,6 (6)	18,9 $\pm$ 6,6 (7)	0,848

Примечание: Р < 0,05; * — от юношей с АГ, # — от юношей контрольной группы, ° — от девушек контрольной группы.

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

Общая характеристика лиц второго среднего возраста с АГ

Показатель	Группы и число обследованных с АГ			Контрольная группа
	Мужчины (n = 35)	Женщины (n = 59)	P *	(n = 10)
Возраст, годы	55,1±1,6	56,5±1,4	0,526	49,8±3,6
Рост, см	173,9±1,6	162,1±0,7*	0,000	163,5±0,8
ИМТ, кг/м ² (ср. значение)	29,5±0,8	30,1±0,7°	0,586	22,5±0,9
<18,5 кг/м ² , %	- 0	- 0		- 0
18,5–24,9 кг/м ² , %	11,4±5,5 4	13,6±4,5 8	0,761	100,0 10
25,0–29,9 кг/м ² , %	51,4±8,7 18	35,6±6,3 21	0,138	- 0
≥30 кг/м ² , %	37,2±8,4 13	50,8±6,6 30	0,209	- 0
ОТ (у мужчин <94 см; у женщин <80 см), %	31,4±8,1 11	10,2±4,0* 6	0,01	100,0 10
ОТ (у мужчин 94–102 см; у женщин 80–88 см), %	37,2±8,4 13	39,0±6,5 23	0,866	- 0
ОТ (у мужчин >102 см; у женщин >88 см), %	31,4±8,1 11	50,8±6,6 30	0,07	- 0
САД, мм рт. ст.	146,7±2,6	142,1±1,6°	0,114	125,6±1,2
ДАД, мм рт. ст.	90,1±1,8	85,1±1,2*°	0,018	67,9±2,7
Уровень привычной ФА: низкий, %	42,9±8,6 15	62,7±6,4 37	0,066	50,0±17,7 5
умеренный, %	42,9±8,6 15	37,3±6,4 22	0,599	20,0±14,1 2
высокий, %	14,2±6,1 5	- 0	-	30,0±16,2 3

Примечание: статистически значимые различия: * — от мужчин с АГ, ° — от контрольной группы.

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) (Schiller Cardiovit 2-ATplus) проводилась в 12-ти отведениях. Исследование ВРС осуществляли аппаратом ЭКГ BTL-08 ECG HOLTER с использованием пакета программ компьютерного анализа ЭКГ BTL CardioPoint-Holter. Электроды накладывались в трёх модифицированных отведениях V_1 , V_2 и V_5 , что способствовало получению более высоких амплитуд кривой ЭКГ. Изучаемые параметры ВРС включали SDNN (мс) — стандартное отклонение всех кардиоинтервалов (КИ); SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений КИ, вычисленных по пятиминутным промежуткам; RMSSD (мс) — среднее квадратичное отклонение разницы последовательных КИ; pNN(50)(%) — доля последовательных КИ, отличающихся больше чем на 50 мс к общему числу КИ; TI — триангулярный индекс, интеграл плотности распределения (общее число RR-интервалов), отнесённый к максимуму плотности распределения (АМо). Спектральный параметр LF/HF (усл. ед.) — отношение низ-

кочастотного к высокочастотному компоненту спектра, коэффициент симпато-вагального баланса. Относительный показатель LF/HF < 1,5 усл. ед. (%), отражающий парасимпатическую активность ВНС. Анализ адаптационно-приспособительных реакций оценивали по таким интегральным параметрам, как индекс напряжения (ИН = АМо(%)/(2Мо(с) × ВР(с)), Вегетативный показатель ВП = pNN50(%) / 10 + (100 – АМо(%)) / 10.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0 и Wizard-Statistics (США). При нормальном распределении в сравниваемых выборках (критерий Колмогорова-Смирнова) применялся критерий Стьюдента (t-критерий) с представлением данных средними значениями (X) и стандартной ошибки средних значений (m) с определением 95% доверительного интервала (p < 0,05). Проверку различий двух выборок парных измерений проводили с использованием критерия Вилкоксона.

Таблица 3

Особенности ВРС у лиц с АГ молодого и второго среднего возраста

Показатель	Лица молодого возраста		Лица второго среднего возраста	
	Юноши (n = 26)	Девушки (n = 11)	Мужчины (n = 35)	Женщины (n = 59)
ЧСС (в мин.)	72,0±2,0	74,2±2,9	65,4±1,6*	64,6±1,2*
SDNN (мс)	58,2±6,0	62,3±8,7	34,3±2,6*	34,5±2,1*
SDANN (мс)	20,8±4,6	26,7±11,3	11,3±2,6	16,9±4,0
rMSSD (мс)	45,6±6,8	55,4±12,7	26,5±3,2*	24,3±1,7*
pNN(50), (%)	18,9±3,9	24,8±7,0	5,5±1,3*	6,4±1,3*
TI (мс)	12,6±1,0	15,3±1,6	8,1±0,4*	10,9±2,9
LF/HF (ед)	1,02±0,04	1,02±0,1	1,15±0,08	1,28±0,14
ВП (ед)	7,8±0,6	8,6±1,1	5,0±0,3*	5,2±0,3*
ВП <6 ед. (%)	30,8±9,4 (8)	27,2±14,8 (3)	62,9±8,4* (22)	72,9±5,9* (43)
ВП 6 – 10,9 ед. (%)	50,0±10,2 (13)	36,4±16,0 (4)	37,1±8,4 (13)	25,4±5,8 (15)
ВП ≥11 ед. (%)	19,2±8,0 (5)	36,4±16,0 (4)	- (0)	1,7±1,7 (1)
ИН (ед)	92,8±17,5	81,2±15,2	155,4±8,9*	188,2±7,4*
ИН<50 (%)	30,8±9,4 (8)	36,4±16,0 (4)	2,9±2,9 (1)	6,8±3,3* (4)
ИН 50-100 (%)	38,4±9,9 (10)	27,2±14,8 (3)	34,3±8,3 (12)	30,5±6,1 (18)
ИН>100 %	30,8±9,4 (8)	36,4±16,0 (4)	62,8±8,4* (22)	62,7±6,4 (37)

Примечание: * — $p < 0,05$ одноименных показателей от группы молодых людей с АГ.

Результаты

По результатам исследования в контрольной группе молодых людей девушки отличались от юношей меньшими величинами роста, ИМТ, систолического артериального давления (САД). Антропометрические измерения показали, что как у юношей, так и у девушек с повышенными уровнями АД по сравнению с юношами и девушками контрольной группы статистически значимо выше были средние значения ИМТ. У молодых людей с АГ частота превышения ИМТ более 24,9 кг/м² составила 51,5%. При этом риск метаболических нарушений по окружности талии (ОТ) был обнаружен у 4-х девушек и 11-ти юношей. Девушки и юноши с АГ были сопоставимы по таким параметрам, как возраст, частота нормальной, избыточной массы тела и ожирения разной степени, а также нормальных, умеренных и высоких значений ОТ. У лиц первой основной группы систоло-диастолическая АГ была выявлена у 18 (48,6%) человек, изоли-

рованная систолическая АГ — у 11-ти (29,7%) и изолированная диастолическая АГ — у 8-ми (21,6%) человек. У всех девушек и юношей АД было в пределах целевых значений. Распространённость привычно низкого, умеренного и высокого уровней ФА среди юношей и девушек с АГ была так же сопоставима. При этом девушки с АГ отличались от юношей меньшими средними значениями роста и уровня САД (табл. 1).

Среди лиц второго среднего возраста с АГ избыточная масса тела и ожирение были выявлены у 87,2%, низкий уровень ФА — у 55,4%. При этом риск метаболических нарушений по ОТ был умеренным или высоким у 56,4% женщин и 25,5% мужчин. В группе второго среднего возраста с АГ не наблюдалось гендерных различий по таким показателям, как возраст, частоты нормальной, избыточной массы тела и ожирения разной степени, а также частоты низкой, умеренной и высокой ФА. Различия между женщинами и мужчинами касались меньших значений роста, ИМТ, цифр диастолического АД (ДАД), а также часто-

ты ОТ в пределах нормальных значений. В этой группе у 37,4% (36) пациентов была обнаружена систоло-диастолическая АГ, у 28,7% (27) — изолированная систолическая АГ и у 5,3% (5) — изолированная диастолическая АГ. Только у 28,7% (27) человек цифры АД были в пределах целевых значений. Гендерные различия уровней АД среди лиц среднего возраста заключались у женщин в более низком уровне ДАД ($85,1 \pm 1,2$ против $90,1 \pm 1,8$ мм рт. ст.) и более высоком уровне САД в группе с изолированной систолической АГ ($148,4 \pm 1,6$ против $143,2 \pm 1,4$ мм рт. ст.) (табл. 2).

Изучение возрастных особенностей ВНС сердца показало, что у лиц второго среднего возраста с АГ по сравнению с молодыми людьми с АГ независимо от половой принадлежности выявлялись статистически значимо более низкие значения параметров SDNN, RMSSD, pNN(50), ВП, которые указывали на меньшую общую ВРС,

более низкую активность парасимпатического отдела ВНС и, наоборот, более высокие значения ИН, которые отражали значимое вовлечение центрального контура и более выраженную напряженность процессов регуляции ритма сердца (табл. 3).

При изучении ВРС в зависимости от психологического стресса лица контрольных и основных групп были отнесены к низкому, среднему и высокому уровням стресса. Частота среднего и высокого уровней психологического стресса у молодых людей с АГ составила 59,5%, а у лиц среднего возраста с АГ — 41,5%. У лиц контрольной группы второго среднего возраста в отличие от контрольной группы молодых людей ВРС при низком уровне психологического стресса отличалась меньшим значением ИН, что означало участие автономного контура и отсутствие напряженности процессов регуляции, а при

Таблица 4

Особенности ВРС у лиц с АГ молодого и среднего возраста в зависимости от уровня стресса

Показатель	Лица молодого возраста				Лица среднего возраста			
	Группы с АГ		Контрольная группа		Группы с АГ		Контрольная группа	
	Уровень психологического стресса				Уровень психологического стресса			
	Низкий (15)	Средний и высокий (22)	Низкий (33)	Средний и высокий (39)	Низкий (42)	Средний и высокий (52)	Низкий (8)	Средний и высокий (2)
ЧСС (в мин)	73,0±2,8	72,4±2,1	68,3±1,8	69,3±1,5	64,8±1,4	65,0±1,3*	58,9±2,2°	61,5±2,5
SDNN (мс)	56,7±7,1	61,3±6,8	57,5±3,8	68,6±5,5	36,6±2,7*	32,6±2,0*	60,4±6,2	26,5±1,5
SDANN (мс)	22,5±8,5	22,4±5,3	26,3±3,6	19,7±2,5	12,2±2,6	16,9±4,4	18,7±12,2	12,0±8,0
RMSSD (мс)	47,7±9,4	49,1±8,1	46,9±5,0	55,7±5,4	27,2±3,1*	23,4±1,5*	57,6±6,7	20,0±6,0
pNN(50), (%)	20,4±4,7	20,9±4,8	25,3±3,7	24,6±3,0	7,9±1,8*	4,7±0,9*	33,3±6,1	2,4±1,9
TI (мс)	12,9±1,0	13,7±1,3	13,9±0,9	15,1±0,9	12,2±4,1	8,0±0,4*	13,6±1,0	8,0±1,0
LF/HF (ед)	1,04±0,07	1,01±0,05	0,93±0,06	0,94±0,04	1,29±0,1	1,68±0,5	0,8±0,1	0,81±0,1
ВП (ед)	8,0±0,8	8,1±0,7	8,7±0,5	9,0±0,4	5,4±0,3*	4,9±0,3*	9,8±0,9	5,1±1,0°
ВП <6 ед. (%)	33,3±13,1 (5)	27,3±10,0 (6)	24,2±7,7 (8)	12,8±5,5 (5)	71,4±7,1* (30)	67,3±6,6* (35)	12,5±13,5 (1)	- (1)
ВП 6-10,9 ед. (%)	40,0±13,6 (6)	50,0±11,2 (11)	51,6±9,0 (17)	61,6±8,0 (24)	26,2±7,0 (11)	32,7±6,6 (17)	62,5±19,8 (5)	- (1)
ВП ≥11 ед. (%)	26,7±12,3 (4)	22,7±9,4 (5)	24,2±7,7 (8)	25,6±7,2 (10)	2,4±2,4 (1)	- (0)	25,0±17,7 (2)	- (0)
ИН (ед)	104,8±28,4	78,9±10,5	72,0±7,5	60,0±7,3	162,1±8,2*	187,2±9,4*	38,8±6,3°	75,4±6,6
ИН<50%	33,3±13,1 (5)	31,8±10,4 (7)	36,4±8,6 (12)	56,5±8,2 (22)	4,8±3,4* (2)	5,8±3,3* (3)	75,0±17,7 (6)	- (0)
ИН 50-100%	20,0±11,1 (3)	45,5±11,1 (10)	39,4±8,8 (13)	25,6±7,2 (10)	35,7±7,6 (15)	28,8±6,4 (15)	25,0±17,7 (2)	100,0 (2)
ИН>100%	46,7±13,8 (7)	22,7±9,4 (5)	24,2±7,7 (8)	17,9±6,3 (7)	59,5±7,8 (25)	65,4±6,7* (34)	- (0)	- (0)

Примечание: в скобках указано количество обследованных. ° — $p < 0,05$ от контрольной группы молодых людей; * — $p < 0,05$ от группы молодых людей с АГ.

Таблица 5

Параметры ВРС у лиц с АГ молодого и 2-го среднего возраста в зависимости от привычного уровня ФА

Показатель	Лица молодого возраста				Лица среднего возраста			
	Группы с АГ		Контрольная группа		Группы с АГ		Контрольная группа	
	Уровень ФА				Уровень ФА			
	Низкий (15)	Умеренный и высокий (22)	Низкий (25)	Умеренный и высокий (47)	Низкий (52)	Умеренный и высокий (42)	Низкий (6)	Умеренный и высокий (4)
ЧСС (в мин)	73,1±2,7	72,4±2,1	71,4±1,5	67,5±1,6	66,2±1,3*	63,4±1,3*	66,5±5,7	59,2±2,8
SDNN (мс)	69,3±9,0	52,7±5,2	61,3±4,4	64,7±4,8	35,8±2,1*	32,7±2,5*	51,3±11,3	57,0±0,6
SDANN (мс)	30,9±10,2	16,6±3,2	21,8±3,7	23,3±2,7	19,5±4,5	8,9±1,2 *	29,0±14,8	20,0±2,9
RMSSD (мс)	63,3±11,9	38,4±5,4	49,0±6,0	53,1±4,9	25,6±2,4*	24,5±2,1*	45,5±12,3	52,5±3,1
pNN(50), (%)	30,3±6,7	14,1±2,9	24,8±4,3	25,0±2,7	5,7±1,1*	6,5±1,6*	23,3±10,7	32,6±1,5
TI (мс)	15,7±1,7	11,8±0,8	15,2±1,0	14,2±0,8	8,0±0,4*	12,3±4,1	12,2±1,9	15,2±1,6
LF/HF (ед)	0,89±0,06	1,11±0,05	0,99±0,07	0,9±0,05	1,45±0,2	1,53±0,3	0,72±0,08	0,93±0,1
ВП (ед)	9,2±1,1	7,3±0,5	9,0±0,6	8,9±0,4	5,2±0,3*	5,0±0,4*	8,4±1,6	9,5±0,03
ВП <6 ед. (%)	26,7±12,3 (4)	31,8±10,4 (7)	24,0±8,9 (6)	14,9±5,3 (7)	67,3±6,6* (35)	71,4±7,1* (30)	33,3±23,6 (2)	- (0)
ВП 6-10,9 ед. (%)	26,7±12,3 (4)	59,1±11,0 (13)	40,0±10,2 (10)	66,0±7,1 (31)	32,7±6,6 (17)	26,2±7,0* (11)	33,3±23,6 (2)	100,0 (4)
ВП ≥11 ед. (%)	46,6±13,8 (7)	9,1±6,4 (2)	36,0±10,0 (9)	19,1±5,9 (9)	- (0)	2,4 2,4 (1)	33,3±23,6 (2)	- (0)
ИН (ед)	89,5±29,2	89,3±10,1	68,5±9,1	63,9±6,5	159,9±5,4*	195,9±7,0*	50,7±11,5	39,3±3,8
ИН<50%	53,3±13,8 (8)	18,2±8,6 (4)	48,0±10,4 (12)	46,8±7,4 (22)	3,8±2,7* (2)	7,1±4,1 (3)	33,3±23,6 (2)	100,0 (4)
ИН 50- 100%	26,7±12,3 (4)	40,9±11,0 (9)	36,0±10,0 (9)	29,8±6,8 (14)	34,6±6,7 (18)	28,6±7,1 (12)	66,7±23,6 (4)	- (0)
ИН>100%	20,0±11,1 (3)	40,9±11,0 (9)	16,0±7,6 (4)	23,4±6,3 (11)	61,6±6,9* (32)	64,3±7,6 (27)	- (0)	- (0)

Примечание: в скобках указано количество обследованных. * — $p < 0,05$ от группы молодых людей с АГ.

среднем и высоком уровнях стресса — более низким уровнем ВП, что отражало более низкую общую ВРС и менее выраженную парасимпатическую активность ВНС.

Вегетативная регуляция ритма сердца при наличии АГ у лиц среднего возраста в отличие от молодых людей характеризовалась при низ-

ком уровне психологического стресса низкими значениями параметров SDNN, RMSSD, pNN(50), ВП, которые отразили менее выраженную общую ВРС и парасимпатическую активность ВНС. Наоборот, более высокое значение ИН свидетельствовало об участии центрального контура и напряженности процессов регуляции ритма

сердца. Средний и высокий уровни стресса у этой группы больных сопровождались низкими значениями тех же параметров SDNN, RMSSD, pNN(50), ВП, характеризующими снижение общей ВРС и парасимпатической активности ВНС, а также повышением ИН, отражающим вовлечение центрального контура и напряжённость процессов регуляции ритма сердца. Дополнительно сниженный TI интегрально обозначил снижение общей ВРС при более высоком уровне стресса (табл. 4).

Изучение ВНС в зависимости от привычного уровня ФА не обнаружило статистически значимых различий параметров ВРС между лицами контрольных групп как внутри групп молодого и второго среднего возраста, так и между ними. У лиц с АГ вегетативная регуляция ритма сердца в зависимости от привычного уровня ФА у пациентов второго среднего возраста в отличие от молодых людей и с низким уровнем ФА, и с умеренным и высоким уровнями ФА характеризовалась более низкими параметрами SDNN, RMSSD, pNN(50), ВП, что указывало на меньшую общую ВРС и низкую парасимпатическую активность ВНС и, наоборот, более высоким значением ИН, что свидетельствовало об участии центрального контура и напряжённости процессов регуляции ритма сердца. Кроме того, у пациентов второго среднего возраста по сравнению с молодыми людьми при наличии низкого уровня ФА регистрировался более низкий TI, подтверждающий снижение общей ВРС, а при наличии умеренного и высокого уровня ФА регистрировался более низкий параметр SDANN, отражающий снижение симпатической активности ВНС (табл. 5).

Обсуждение

Подтверждение выявленной нами высокой частоты низкого уровня ФА и среднего и высокого уровней психологического стресса на фоне избыточной массы тела и ожирения не только у лиц второго среднего возраста с АГ, но и у молодых людей с АГ имеется в эпидемиологических исследованиях, проводимых в РФ [9]. Необходимо отметить, что тревожные расстройства, связанные с вегетативной дисрегуляцией сердца, сопрягаются с более низкой ВРС, чем у здоровых людей [10]. Наши данные о понижении общей ВРС и парасимпатической активности у лиц старшего возраста без АГ находят отражение в авторитетных работах, в которых ВРС рассматривают в качестве предиктора изменения механизма внимания и беспокойства [11], а также многообещающего раннего биомаркера когнитивных нарушений в популяциях без деменции или инсульта [6]. Напротив, высокий уровень

ВРС ассоциирован с адекватными когнитивными характеристиками, включая выраженный эмоциональный фон и внимание [12]. Точно установлено, что сердечно-сосудистая и нейрокогнитивная системы работают не изолированно, а взаимосвязаны. При этом подчеркивается необходимость раннего измерения и контроля артериального давления, так как повышенное артериальное давление рассматривается в качестве раннего биомаркера когнитивных нарушений [13].

В нашей работе при наличии АГ у лиц второго среднего возраста в отличие от молодых людей ВРС характеризовалась при низком уровне психологического стресса меньшими значениями параметров SDNN, rMSSD, pNN(50) и ВП, которые указывали на меньшую общую ВРС и низкую парасимпатическую активность, а при среднем и высоком уровнях стресса снижение вышеуказанных параметров дополнялось более низким значением триангулярного индекса (TI), интегрально отражающего снижение ВРС. Это положение согласуется с выводами исследования, в котором наиболее устойчивое снижение ВРС рассматривали в качестве трансдиагностического биомаркера беспокойства [6].

Известно, что высокая аэробная ФА у тренированных молодых людей сопрягалась с возрастанием общей ВРС и парасимпатической активности [14]. Но в настоящем исследовании не было выявлено изменений ВРС в зависимости от уровня привычной ФА у нетренированных людей, что косвенно согласуется с исследованием, в котором даже у недостаточно активных молодых здоровых людей парасимпатическая активность повышалась по параметру rMSSD [3].

В отличие от молодых людей у пациентов с АГ второго среднего возраста и при низком уровне, и при умеренном и высоком уровнях ФА определялись снижение общей ВРС и парасимпатической активности, а также и напряжённость процессов регуляции ритма сердца по более высокому ИН. Кроме этих изменений, при умеренном и высоком уровнях ФА у пациентов второго среднего возраста по сравнению с молодыми людьми сниженный параметр SDANN отражал уменьшение симпатической активности, что можно отнести к положительному эффекту, обусловленному ФА, поскольку исследования последних лет свидетельствуют о том, что улучшение контроля АД и функции эндотелия сосудов с помощью силовых тренировок инспираторных мышц может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и других клинических расстройств [15].

Заключение

У молодых людей и у лиц среднего возраста с АГ определялась довольно высокая частота избыточной массы тела и ожирения, низкого уровня ФА, а также среднего и высокого уровней психологического стресса.

Наличие среднего и высокого уровня стресса во втором среднем возрасте по сравнению с молодыми людьми даже у лиц контрольной группы снижало общую ВРС и парасимпатическую активность, а при наличии АГ при сравнении с молодыми людьми с АГ не только средний и высокий уровень стресса, но и низкий уровень стресса, равно как и любой уровень ФА были сопряжены со снижением общей ВРС и парасимпатической активности и напряженностью процессов регуляции ритма сердца. При этом наличие умеренного и высокого уровня ФА сопровождалось положительным изменением ВРС - уменьшением симпатиче-

ской активности ВНС. Методика определения предикторов развития АГ по данным ВРС, отражающих общую ВРС, симпато-вагальный баланс и напряженность процессов регуляции ритма сердца, ассоциированных с уровнями психологического стресса и физической активности, а также с возрастом, может транслироваться в амбулаторную практику для обозначения мишеней профилактических и реабилитационных мероприятий. Будущие долговременные исследования необходимы для определения параметров ВРС в качестве ранних маркеров риска АГ и демонстрации того, как ФА и управление стрессом могут повлиять на ВНС — индикатор не только психологического, но и физического благополучия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hegde S. M., Solomon S. D. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17(10):77. DOI: 10.1007/s11906-015-0588-3
2. Осипова И. В., Мирошниченко А. И., Пырикова Н. В., Антропова О. Н., Куликов В. П., Алексенцева А. В. Долгосрочная вариабельность артериального давления и факторы риска у мужчин со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(2):92-100. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-92-100
3. Moraes Í. A. P., Silva T. D., Massetti T., Menezes L. D. C., Ribeiro V. F., Tropiano L. M. C. et al. Fractal correlations and linear analyses of heart rate variability in healthy young people with different levels of physical. *Cardiol. Young.* 2019; 29(10):1236-1242. DOI: 10.1017/S1047951119001793
4. Singla S., Jhamb S., Singh K. D., Kumar A. Depression affects autonomic system of the body? Yes, it does! *J. Educ. Health Promot.* 2020; 9:217. DOI: 10.4103/jehp.jehp_627_19
5. Hoshi R. A., Santos I. S., Dantas E. M., Andreao R. V., Mill J. G., Lotufo P. A. et al. Reduced heart-rate variability and increased risk of hypertension—a prospective study of the ELSA-Brasil. *J. Hum. Hypertens.* 2021; DOI: 10.1038/s41371-020-00460-w
6. Chalmers J. A., Heathers J. A., Abbott M. J., Kemp A. H., Quintana D. S. Worry is associated with robust reductions in heart rate variability: A transdiagnostic study of anxiety psychopathology. *BMC Psychol.* 2016; 4(1):32. DOI: 10.1186/s40359-016-0138-z
7. Corr R., Pelletier-Baldelli F., Glier S., Bizzell J., Campbell A., Belger A. Neural mechanisms of acute stress and trait anxiety in adolescents. *Neuroimage Clin.* 2021; 29: 102543. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102543
8. Panizza M., Panizza D., Thomas S., Taha T. Clinical and non-clinical depression and anxiety in young people: A scoping review on heart rate variability. *Auton Neurosci.* 2017; 208:1-14. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.08.008
9. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6):4-11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
10. Hu M. X., Milaneschi Y., Lamers F., Nolte I. M., Snieder H., Dolan C. V. et al. The association of depression and anxiety with cardiac autonomic activity: The role of confounding effects of antidepressants. *Depress. Anxiety.* 2019; 36:1163–1172. DOI: 10.1002/da.22966
11. Forte G., Favieri F., Oliha E. O., Marotta A., Casagrande M. Anxiety and Attentional Processes: The Role of Resting Heart Rate Variability. *Brain Sci.* 2021; 11:480. DOI: 10.3390/brainsci11040480
12. Forte G., Favieri F., Casagrande M. Heart Rate Variability and Cognitive Function: A Systematic Review. *Front. Neurosci.* 2019; 13:710. DOI: 10.3389/fnins.2019.00710. eCollection
13. Forte G., Forte M., Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2020; 10(12):919. DOI: 10.3390/brainsci10120919
14. Алексенко С.Н., Горбань В.В., Черноглазов К.С., Горбань Е.В. Маркеры адаптации к физическим нагрузкам у молодых людей приверженных здоровому образу жизни. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (1): 28-35. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-28-35
15. Craighead D. H., Heinbockel C., Freeberg K. A., Rossman M. J., Jackman R. A., Jankowski L. R. et al. Time-Efficient Inspiratory Muscle Strength Training Lowers Blood Pressure and Improves Endothelial Function, NO Bioavailability, and Oxidative Stress in Midlife/Older Adults With Above-Normal Blood Pressure. *J.Am.Heart. Assoc.* 2021; 10:e020980. DOI: 10.1161/JAHA.121.020980

Информация об авторах

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

Ковригина Ирина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Миздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-9966-8905; E-mail:kovriginairina2010@mail.ru.

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

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

Information about the authors

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

Irina V. Kovrigina, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-9966-8905; E-mail:kovriginairina2010@mail.ru.

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

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

Получено / Received: 31.07.2021

Принято к печати / Accepted: 18.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-72-77

ДЕПРЕССИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования России, Симферополь, Россия

Цель: повышение эффективности контроля артериальной гипертензии у пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, с учётом наличия проявлений депрессии. **Материалы и методы:** в исследование включены 48 больных гипертонической болезнью, перенесших коронавирусную инфекцию. Критерием включения в исследование был эффективный контроль артериального давления при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии до развития коронавирусного заболевания и его отсутствие при использовании той же терапии на момент включения в исследование. Для выявления симптомов депрессии проводилось исследование с применением опросника депрессии Бека. Группу А составили пациенты с артериальной гипертензией, имеющие проявления депрессии, и группу Б — пациенты с артериальной гипертензией без симптомов депрессии. В обеих группах была использована комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретика и блокатора кальциевых каналов. Наблюдение проводили в течение четырёх недель, оценивали динамику артериального давления и его суточных параметров, проявлений депрессии. **Результаты:** наличие симптомов депрессии было выявлено у 39,5% больных. У всех больных на момент включения в исследование офисное артериальное давление превышало целевой уровень, наблюдалось недостаточное снижение систолического и диастолического артериального давления днём и ночью, увеличение большинства показателей вариабельности артериального давления. Применение трёхкомпонентной терапии позволило достичь целевой уровень артериального давления у 93,1% пациентов, не имеющих симптомов депрессии. В группе пациентов с депрессией целевой уровень артериального давления достигли только 21,0% пациентов. Анализ суточных показателей артериального давления показал снижение эффективности антигипертензивной терапии в группе пациентов с депрессией. Все суточные показатели артериального давления были статистически значимо выше, чем в группе Б. **Заключение:** у больных, перенёсших коронавирусную инфекцию, необходимо выявление депрессии как возможного фактора неэффективного контроля артериальной гипертензии и снижения приверженности к рекомендуемой терапии.

Ключевые слова: депрессия, артериальная гипертензия, коронавирусная инфекция

Для цитирования: Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. Депрессия как возможный фактор неэффективности контроля артериальной гипертензии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):72-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-72-77

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

DEPRESSION AS A POTENTIAL FACTOR FOR THE INEFFECTIVENESS OF HYPERTENSION CONTROL IN POST-COVID-19 PATIENTS

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

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

Objective: improving the effectiveness of hypertension control in patients after COVID-19 with manifestations of depression. **Materials and methods:** the study included 48 patients with hypertension who had suffered a coronavirus infection. The criterion for inclusion in the study was effective control of blood pressure when using two-component antihypertensive therapy before the development of coronavirus disease and its absence when using the same therapy at the time of inclusion in the study. To identify the symptoms of depression, a study was conducted using the Beck Depression questionnaire. Group A consisted of patients with arterial hypertension with manifestations of depression and group B-patients with arterial hypertension without symptoms of depression. In both groups, a combination of a renin-angiotensin-aldosterone system blocker, a diuretic and a calcium channel blocker were used. The observation was carried out for 4 weeks, the dynamics of

blood pressure and its daily parameters, manifestations of depression were evaluated. **Results:** the presence of symptoms of depression was detected in 39.5% of patients. At the time of inclusion in the study, office blood pressure exceeded the target level in all patients, there was an insufficient decrease in systolic and diastolic blood pressure during the day and at night, an increase in most indicators of blood pressure variability. The use of three-component therapy made it possible to achieve the target blood pressure level in 93.1% of patients without symptoms of depression. In the group of patients with depression, only 21.0% of patients reached the target blood pressure level. The analysis of daily blood pressure indicators showed a decrease in the effectiveness of antihypertensive therapy in the group of patients with depression. All daily blood pressure indicators were statistically significantly higher than in group B. **Conclusion:** in patients who have suffered a coronavirus infection, it is necessary to identify depression as a possible factor of ineffective control of arterial hypertension and a decrease in adherence to the recommended therapy.

Keywords: depression, arterial hypertension, COVID-19

For citation: Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Zhukova N.V., Kostyukova E.A. Depression as a potential factor for the ineffectiveness of hypertension control in post-COVID-19 patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):72-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-72-77

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

Введение

У пациентов, перенёвших заболевание Covid-19, в большинстве случаев отмечается ухудшение течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Во многом это обусловлено особенностями патогенеза коронавирусной инфекции, для которой характерны поражение сосуда-стого русла с развитием дисфункции эндотелия, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение активности ангиотензина-II.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которая при Covid-19 является наиболее частым сопутствующим заболеванием системы кровообращения, развивающаяся дестабилизация течения АГ характеризуется снижением эффективности контроля артериального давления (АД), высокой вариабельностью АД и изменением суточного профиля АД.

При этом перенесённая коронавирусная инфекция нередко приводит к развитию разнообразных психоэмоциональных расстройств, что обусловлено тяжестью инфекции, неопределённостью прогноза развивающегося заболевания, социальной изоляцией, изменением стиля трудовой деятельности, избыточным эмоциональным, а нередко и финансовым напряжением. Одним из наиболее вероятных психоэмоциональных расстройств у пациентов с развивающейся или перенесённой коронавирусной инфекцией является депрессия. При этом развитие депрессии у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями также имеет высокую вероятность. Являясь независимым фактором риска артериальной АГ, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, депрессия также может способствовать ухудшению течения кардиоваскулярной патологии и снижению приверженности пациентов к терапии.

Цель исследования — повышение эффективности контроля артериальной гипертензии у пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, с учётом наличия проявлений депрессии.

Материалы и методы

В исследование были включены 48 больных гипертонической болезнью (20 мужчин и 28 женщин, 40 – 65 лет, средний возраст — 54,3 года). Всеми пациентами, включёнными в исследование, было подписано информированное согласие. У всех пациентов в анамнезе была перенесённая установленная коронавирусная инфекция давностью от 1 до 6 месяцев. Критерием включения в исследование было наличие эффективного контроля АГ при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии до развития коронавирусного заболевания и отсутствие контроля АД при использовании той же терапии на момент включения в исследование.

Давность гипертонической болезни у пациентов составила $16,3 \pm 4,2$ года. Из сопутствующей патологии наблюдались сахарный диабет 2 типа — у 8 (16,6%) пациентов, избыточная масса тела или ожирение — у 16 (33,3%) пациентов, сердечная недостаточность I – II функционального класса — у 37 (77,0%), атеросклероз периферических, в том числе сонных, артерий — у 26 (54,1%) больных. Причиной обращения было отсутствие контроля АД на эффективной ранее терапии АГ с использованием блокатора РААС и диуретика или блокатора кальциевых каналов.

Для выявления симптомов депрессии всем пациентам проводилось исследование с применением опросника депрессии Бека. Опросник депрессии Бека позволяет оценить степень тяжести депрессивной симптоматики. Он состоит из 13 групп утвердительных высказываний. Каждая из групп высказываний отражает

Таблица 1

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	Через четыре недели	До лечения	Через четыре недели
САД	139,26±1,33	132,16±1,8*	137,21±1,99	121,28±1,73* **
САДд	142,32±0,95	137,16±1,46*	143,14±0,99	126,24±1,53* **
САДн	134,21±1,27	129,58±1,5* **	131,41±2,08	114,93±1,51* **
ДАД	87,26±1,41	79,32±1,25*	86,38±1,31	73,17±1,14* **
ДАДд	88,11±1,15	81,21±1,55*	86,28±1,31	75,14±1,16* **
ДАДн	80,37±0,76	73,05±1,03*	79,03±1,5	67,31±1,42* **
СрАД	102,26±2,18	97,47±2,09*	101,45±2,41	88,34±1,91* **
СрАДд	107,16±1,71	101,26±1,66*	106,21±1,74	91,45±2,17* **
СрАДн	96,68±1,38	89,21±1,78*	97,24±1,72	82,34±2,18* **

Примечание: * — показатель статистически значимо меньше среднего до лечения ($p < 0,05$); ** — среднее значение показателя в группе В статистически значимо отличается от среднего значения в группе А ($p < 0,05$).

определенный депрессивный симптом. Первый вариант ответа в группе оценивается в 0 баллов, второй — в 1 балл, третий ответ — в 2 балла, четвёртый — в 3 балла. Сумма баллов больше 19 свидетельствует о наличии у больного симптомов депрессии, свыше 24 баллов — о наличии тяжелой депрессии.

В зависимости от результатов анализа опросника Бека больные были разделены на две группы: группа А — пациенты с АГ, имеющие проявления депрессии, и группа В — пациенты с АГ без симптомов депрессии. В обеих группах с учётом неэффективности контроля АД при использовании двухкомпонентной терапии был использован рекомендуемый второй шаг антигипертензивной терапии — комбинация блокатора РААС, диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Наблюдение проводили в течение четырёх недель. В ходе двух визитов (вторая и четвёртая недели) оценивали динамику АД, анализировали жалобы, данные клинического осмотра, появление нежелательных явлений на фоне лечения. До включения в исследование и через четыре недели всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате типа АВРМ – 04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия) с использованием стандартной методики оценки. Анализировали следующие параметры СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (СрАД) за сутки, в дневное (САДд, ДАДд, СрАДд) и ночное (САДн, ДАДн, СрАДн) время, скорость утреннего подъёма (СУП), а также вариабельность (ВАР) САД и ДАД и ВАР пульсового АД (ВАР PsАДд, ВАР PsАДн). В

эти же сроки повторно проводилась оценка наличия и выраженности депрессии с использованием опросника депрессии Бека. В динамике проводилось исследование общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, протеинурии.

Данные обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 13.3 (USA, Tibco). Учитывая количество пациентов в изучаемых группах, были использованы методы непараметрической статистики для малой выборки с оценкой критериев Вилксона и Манна-Уитни.

Результаты

Среди 48 пациентов, включённых в исследование, по данным опросника Бека наличие симптомов депрессии было выявлено у 19 (39,5%) больных, которые составили группу А. У 29 пациентов, включённых в группу В, сумма баллов по шкале Бека была менее 19. В группе А у всех больных сумма баллов была ниже 24, что показало отсутствие пациентов с проявлениями тяжелой депрессии. Средний уровень баллов по шкале Бека у пациентов в группе А составил $21,58 \pm 1,50$, в группе В — $16,38 \pm 1,32$ ($p < 0,05$).

У всех больных на момент включения в исследование офисное артериальное давление превышало уровень 140/90 мм рт.ст. и составляло в среднем в группе 165,4/103,6 мм рт.ст. Исследование показателей СМАД и вариабельности АД у пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, продемонстрировало отсутствие эффективного контроля АД. Важно подчеркнуть, что наблюдалось отсутствие эффективного кон-

троля АД с недостаточным снижением как систолического АД, так и диастолического АД в дневное и ночное время суток. Неблагоприятной прогностической характеристикой являлось так же увеличение большинства показателей вариабельности АД.

Применение трехкомпонентной терапии АГ в течение четырёх недель позволило достичь уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов, не имеющих симптомов депрессии (27 (93,1%) пациента). В группе А эффективность контроля АД была достоверно ниже: первичный целевой уровень АД достигли только четыре из 19 пациентов (21,0 %, $p < 0,05$).

Анализ суточных показателей АД до лечения показал отсутствие статистически значимой разницы большинства показателей в обеих группах наблюдения. Однако показатель САД в ночной промежуток времени у пациентов с депрессией был статистически значимо выше, чем в группе В, что является прогностически неблагоприятным признаком течения АГ, в том числе более высокого риска развития мозгового инсульта. Через четыре недели лечения наблюдалось достоверное снижение показателей как в дневное, так и в ночное время в обеих группах наблюдения. Однако эффективность сопоставимой антигипертензивной терапии различалась: в группе пациентов с депрессией все суточные показатели АД были статистически значимо выше, чем в группе В (табл. 1).

На фоне терапии также различалась эффективность коррекции показателей вариабельности АД в исследуемых группах (табл. 2).

На фоне терапии с использованием трёхкомпонентной терапии АГ в обеих группах статистически значимо снизились показатели вариабельности систолического АД как в целом за

сутки, так и в течение дневного периода. Также в группе А и группе В статистически значимо снизились показатели вариабельности систолического АД в течение ночного периода, вариабельности ДАД в течение суток и в ночной промежуток, однако степень достоверности достигнутых показателей по данным параметрам в исследуемых группах отличалась.

Снижение ВАР ДАД днём и всех показателей вариабельности пульсового АД у пациентов, имеющих проявления депрессии, не было статистически значимым в отличие от группы В. При этом, как видно из табл. 2, большинство показателей вариабельности АД у пациентов группы А были статистически значимо выше, чем у пациентов, не имеющих депрессии.

Тщательный повторный анализ анамнеза пациентов, не достигших контроля АГ, в том числе с участием членов семьи пациентов, показал в группе А выраженное снижение приверженности к полученным рекомендациям. Так, в 89,4% случаев наблюдения пациенты с проявлениями депрессии нарушали регулярность приёма препаратов. Также пациенты с депрессией отрицательно относились к рекомендациям о необходимости модификации образа жизни и коррекции факторов кардиоваскулярного риска, недооценивая важность их влияния на прогноз и течение заболевания.

Повторная оценка по данным опросника Бека симптомов депрессии у пациентов группы А не показала достоверного улучшения. Средний уровень баллов по шкале Бека при повторной оценке у пациентов в группе А составил $21,11 \pm 1,41$ ($p > 0,05$). В настоящее время пациенты группы А, не достигшие контроля АД, переведены на высокодозовую фиксированную комбинацию трёх антигипертензивных пре-

Таблица 2

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	Через четыре недели	До лечения	Через четыре недели
ВАР САД сутки	17,26±1,1	14,42±0,96*	15,4±1,22	10,10±0,77* **
ВАР САД день	16,0±0,94	13,32±1,42*	17,24±1,24	12,17±1,34* **
ВАР САД ночь	12,53±0,77	11,97±0,85*	11,31±1,47	9,72±1,16* **
ВАР ДАД сутки	13,47±1,39	11,89±0,00*	13,24±1,21	10,62±1,32* **
ВАР ДАД день	15,32±1,0	14,95±0,91	15,24±1,18	9,52±1,09* **
ВАР ДАД ночь	9,32±1,0	8,11±1,05*	8,38±1,12	6,72±1,18* **
ВАР PsАД сутки	17,84±1,42	17,47±1,54	17,31±1,34	16,79±1,26*
ВАР PsАД день	10,74±0,87	9,63±0,9	11,31±1,73	9,83±1,17*
ВАР PsАД ночь	11,77±1,23	10,53±1,07	13,14±1,55	11,93±1,6*

Примечание: * — показатель статистически значимо меньше среднего до лечения ($p < 0,05$); ** — среднее значение показателя в группе В статистически значимо различается от среднего значения в группе А ($p < 0,05$).

паратов, части пациентов к лечению добавлен четвертый препарат из резервных групп. Пациентам группы А, не достигшим контроля АД, после консультации специалиста назначена терапия антидепрессантами. Все пациенты остаются под наблюдением с планируемой оценкой отдаленных результатов лечения.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с артериальной гипертензией перенесенная коронавирусная инфекция является фактором риска снижения эффективности контроля артериального давления, что в большинстве случаев требует использования многокомпонентной антигипертензивной терапии. У больных, перенесших Covid-19, повышается вероятность развития депрессии, которая в свою очередь, снижая приверженность пациента к проводимой терапии, становится дополнительным фактором неэффективного контроля артериальной гипертензии. Своевременное выявление и коррекция депрессии у данного контин-

гента пациентов должны рассматриваться как элемент комплексной терапии артериальной гипертензии.

Выводы:

У 39,5% пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, имеющих в анамнезе перенесенную коронавирусную инфекцию, выявлены проявления депрессии.

Применение с целью контроля артериальной гипертензии у пациентов с депрессией трёхкомпонентной антигипертензивной терапии позволило достичь целевого уровня АД только в 21,0% случаев наблюдения.

У пациентов с депрессией, не достигших контроля АД, при интенсификации терапии наблюдалась низкая приверженность к рекомендуемому лечению.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
2. Теплова Н.В., Гришин Д.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(22):56-59. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59
3. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):124-132. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132
4. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., Жернакова Ю.В., Савенков М.П., Ощепкова Е.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):35-41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362
5. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020, Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print]
6. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции. *Лечебное дело*. 2020;1;82-88. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12197
7. Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции Covid-19 на психическое здоровье человека (обзор литературы). *Омский психиатрический журнал*. 2020;2-IS(24):2-10. DOI: 10.24411/2412-8805-2020-10201
8. Винокуров Е.В., Собянников В.С., Рычкова Л.В. Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. *Acta biomedical scientifica*. 2017;2(5):124-128. DOI: 10.12737/article_59e8bd26de45e8.00423846
9. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2020;324(23):2396-2405. DOI: 10.1001/jama.2020.23068
10. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306(11):1241-9. DOI: 10.1001/jama.2011.1282. Erratum in: *JAMA*. 2011;306(23):2565.

Информация об авторах:

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

Ицкова Елена Анатольевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной

Information about the authors:

Olga N. Kryuchkova, Dr. Sci. (Med.), professor, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

Elena A. Itskova, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1427-5174>. E-mail: itskova@mail.ru.

Yulia A. Lutai, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1069>. E-mail: 25u@rambler.ru.

практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского», Симферополь, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-1427-5174>. E-mail: itskova@mail.ru.

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

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

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

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

Elvina U. Turna, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6446-2261>. E-mail: turna-e@yandex.ru.

Natalya V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3994-5784>. E-mail: natalizhukova3@rambler.ru.

Elena A. Kostyukova, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3311-2346>. E-mail: elenakostyukova@rambler.ru.

Получено / Received: 26.07.2021

Принято к печати / Accepted: 16.08.2021

© Хрипун И.А., Воробьев С.В., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85

ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И.А. Хрипун, С.В. Воробьев

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

Цель: изучить влияние уровня тестостерона (Т) на лабораторные и инструментальные маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД). **Материалы и методы:** исследование включало 276 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа мужского пола. Были проведены общеклинические исследования, изучение параметров углеводного обмена, содержания гормонов (общего Т, ГСПГ, свободного Т, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, ДГЭА). Секреторную функцию эндотелия оценивали при помощи маркеров оксида азота (NO), эндотелиальной синтазы NO 3 типа, эндотелина, ICAM-1, VCAM-1, p- и e-селектинов, кадгерина, PAI-1, VEGF-1. Дополнительно изучали содержание биологически активных веществ, влияющих на функцию эндотелия: гомоцистеина В, С-реактивного белка (СРБ), остеопротегерина, лептина, резистина, адипонектина. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали ультразвуковым исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) в ходе теста реактивной гиперемии, кроме того, измеряли толщину комплекса интима медиа (КИМ) сонных артерий. Корреляционный анализ проводили с использованием метода Спирмена. **Результаты:** уровень общего Т взаимосвязан с инструментальными параметрами функции эндотелия: толщиной КИМ сонных артерий ($r = -0,26$; $p = 0,009$), временем развития максимальной вазодилатации ПА ($r = -0,41$; $p < 0,001$), ЭЗВД ($r = 0,28$; $p = 0,004$), а также лабораторными маркерами ЭД, такими как ICAM-1 ($r = -0,45$; $p < 0,001$), VCAM-1 ($r = -0,29$; $p < 0,001$), кадгерином ($r = -0,36$; $p < 0,001$), NO ($r = 0,32$; $p = 0,002$), VEGF ($r = -0,23$; $p = 0,001$), СРБ ($r = -0,29$; $p < 0,001$) и адипогормонами, такими как лептин ($r = -0,26$; $p = 0,01$), резистин ($r = -0,24$; $p < 0,001$) и адипонектин ($r = 0,28$; $p = 0,007$). **Заключение:** дефицит Т ассоциирован с ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия, снижением ЭЗВД наряду с увеличением времени развития максимальной вазодилатации ПА и нарушением секреторной функции эндотелия, увеличением концентраций VCAM-1, ICAM-1, кадгерина, VEGF и, напротив, уменьшением уровня NO. Снижение уровня Т сопровождается увеличением содержания СРБ, резистина, лептина и уменьшением адипонектина, что усугубляет нарушение функции эндотелия.

Ключевые слова: тестостерон, эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет 2 типа, эндотелий зависимая вазодилатация, артериальная вазореактивность, NO, ICAM-1, гипогонадизм, андрогенный дефицит

Для цитирования: Хрипун И.А., Воробьев С.В. Влияние тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):78-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85

Контактное лицо: Ирина Алексеевна Хрипун, khripun.irina@gmail.com

EFFECT OF TESTOSTERONE ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.A. Khripun, S.V. Vorobyev

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

Objective: to study the effect of testosterone (T) levels on laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction (ED). **Materials and methods:** the study included 276 male patients with type 2 diabetes mellitus (DM). General clinical studies were carried out, analysis of parameters of carbohydrate metabolism, the content of hormones (total T, SHBG, free T, estradiol, LH, FSH, prolactin, TSH, DHEA) were performed. Endothelial secretory function was assessed using markers such as: nitric oxide (NO), endothelial NO synthase type 3, endothelin, ICAM-1, VCAM-1, p- and e-selectins, cadherin, PAI-1, VEGF-1. Additionally, the content of biologically active substances affecting endothelial function was studied: homocysteine B, C-reactive protein (CRP), osteoprotegerin, leptin, resistin, adiponectin. The vasomotor function of the endothelium was assessed by ultrasound examination of the endothelium-dependent vasodilation (EDVD) of the brachial artery (BA) during the reactive hyperemia test; in addition, the thickness of the intima-media complex (TIM) of the carotid arteries was measured. Correlation analysis was performed using Spearman's method. **Results:** the level of total T is interrelated with the instrumental parameters of the endothelial function: the

TIM of the carotid arteries ($r = -0.26$; $p = 0.009$), the time of maximum BA vasodilation development ($r = -0.41$; $p < 0.001$), EDVD ($r = 0$; 28 ; $p = 0.004$), as well as laboratory markers of ED: ICAM-1 ($r = -0.45$; $p < 0.001$), VCAM-1 ($r = -0.29$; $p < 0.001$), cadherin ($r = -0.36$; $p < 0.001$), NO ($r = 0.32$; $p = 0.002$), VEGF ($r = -0.23$; $p = 0.001$), CRP ($r = -0.29$; $p < 0.001$) and adipohormones: leptin ($r = -0.26$; $p = 0.01$), resistin ($r = -0.24$; $p < 0.001$) and adiponectin ($r = 0.28$; $p = 0.007$). **Conclusion:** T deficiency is associated with a deterioration in the vasomotor function of the endothelium: a decrease in EDVD along with an increase in the time of maximum BA vasodilation development and impaired endothelial secretory function: an increase in the concentrations of VCAM-1, ICAM-1, cadherin, VEGF and, on the contrary, a decrease in NO levels. A decrease in T levels is accompanied by an increase in the content of CRP, resistin, leptin and a decrease in adiponectin, which aggravates the dysfunction of the endothelium.

Keywords: testosterone, endothelial dysfunction, type 2 diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilation, arterial vasoreactivity, NO, ICAM-1, hypogonadism, androgen deficiency

For citation: Khripun I.A., Vorobyev S.V. Effect of testosterone on endothelial function in men with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):78-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85

Corresponding author: Irina A. Khripun, khripun.irina@gmail.com

Введение

На сегодняшний день в мире насчитывается более 463 млн больных сахарным диабетом (СД), причем 90% случаев составляет СД 2 типа [1]. Несмотря на это, заболеваемость СД продолжает неуклонно расти, опережая все прогнозы ВОЗ. Известно, что сердечно-сосудистые риски у больных с СД в 2 раза выше, чем в популяции [2]. При этом особый интерес приобретают гендерные отличия в заболеваемости СД и распространённости диабетических осложнений. Совокупность генетических, метаболических, гормональных, социальных и психологических факторов обеспечивает эти отличия. Несмотря на то, что ожирение, являющееся ведущим фактором риска нарушений углеводного обмена, чаще встречается у женщин, СД 2 типа диагностируется чаще и в более молодом возрасте у мужчин. В целом, мужчины имеют более высокий риск диабетических микрососудистых осложнений, тогда как для женщин с СД 2 типа повышается риск макрососудистых осложнений [3]. Несмотря на многофакторность половых отличий в развитии СД 2 типа и его осложнений, ведущую роль играют половые гормоны, в частности избыток андрогенов у женщин и их дефицит у мужчин [3, 4]. В последние годы всё больше исследований направлены на изучение проблемы дефицита тестостерона (Т) у мужчин, поскольку его распространённость среди больных СД 2 типа и ожирением составляет 30 – 50% [5, 6]. Установлено, что смертность от кардиоваскулярных заболеваний у мужчин с гипогонадизмом вдвое выше, чем у эугонадных больных СД 2 типа [7]. На сегодняшний день механизмы, обуславливающие негативное влияние дефицита Т на сердечно-сосудистую систему до конца не изучены, однако имеются доказательства того, что одной из внегонадных мишеней его действия является эндотелий сосудов [8]. Экспрессия андрогеновых рецепторов обнаружена в эндотелиоцитах, что и обуславливает реали-

зацию биологических эффектов Т [9, 10]. С этим связано то, что низкая чувствительность к андрогенам ассоциирована с нарушением функции эндотелия у мужчин [11].

Поскольку повреждение эндотелия является стартовым механизмом любых сердечно-сосудистых заболеваний, а также микро- и макрососудистых осложнений СД, возникающим задолго до их клинической манифестации, особую значимость приобретают вопросы диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД) на самых ранних этапах [12, 13, 14].

Одним из ранних признаков ЭД является нарушение секреторной активности клеток эндотелия [15, 16]. Каждый год исследователи открывают все новые и новые биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием или влияющие на его функционирование. Однако взаимосвязь маркеров ЭД с уровнем Т у мужчин до сих пор не установлена и представляет интерес для изучения.

Цель исследования — изучить влияние уровня Т на лабораторные и инструментальные маркеры ЭД.

Материал и методы

В исследование вошли 276 больных СД 2 типа мужского пола. Медиана возраста больных в исследовании составила 54 года, интерквартильный размах — 11 лет, тогда как стаж СД 2 типа — 6,0 [2,0; 10,0] лет. Все пациенты до начала исследования подписали формы информированного согласия, одобренные на заседании ЛНЭК ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России № 13/14 от 11.09.2014 г.

Больным проводили общеклинические обследования, изучение параметров углеводного обмена и уровней гормонов крови, иммуноферментный анализ биохимических показателей ЭД и ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности. Забор венозной крови пациентам осуществляли натощак после 12-часового

Таблица 1

Содержание молекул, ассоциированных с развитием дисфункции эндотелия

Показатель	Ме [Q1; Q3]
Факторы, регулирующие тонус сосудов	
Оксид азота, мкмоль/л	119,1 [70,5; 260,7]
Синтетаза оксида азота 3 типа, пг/мл	234,6 [111; 610]
Эндотелин, фмоль/мл	1,0 [0,6; 1,8]
Факторы адгезивности сосудистой стенки	
VCAM-1, нг/мл	831 [581; 1035]
ICAM-1, нг/мл	271 [206; 360]
P-селектин, нг/мл	529 [337; 680]
E-селектин, нг/мл	48,9 [32; 69,7]
Кадгерин, нг/мл	0,3 [0,1; 1,2]
Факторы тромбогенности сосудистой стенки	
PAI – 1, нг/мл	92,7 [49;132]
Факторы роста эндотелия сосудов	
VEGF-A, пг/мл	104,5 [29,7; 377]
Факторы, повреждающие эндотелий	
Гомоцистеин В, мкмоль/л	7,5 [5,4; 10]
Остеопротегерин, пмоль/л	4,9 [2,0; 6,5]
C – реактивный белок, мг/л	6,0 [2,7; 10,6]
Лептин, нг/мл	9,9 [6,0; 15,8]
Резистин, нг/мл	4,4 [2,0; 9,1]
Адипонектин, мкг/мл	3,6 [0,6; 6,7]

голодания, кровь центрифугировали, сыворотку замораживали при температуре -20°C. Изучение гормонального спектра крови включало определение уровней общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Секреторную функцию эндотелия осуществляли путем оценки содержания оксида азота (NO), эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS3), эндотелина; молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, р-селектина, е-селектина, кадгерина, ингибитора активации плазминогена 1 типа (PAI-1), сосудистого эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGF-1). Помимо этого, оценивали содержание молекул, непосредственно не выделяемых эндотелием, но оказывающих значимое влияние на его функцию, — гомоцистеина В, С-реактивного белка (СРБ), остеопротегерина, лептина, резистина, адипонектина. Для проведения иммуноферментных анализов использовали анализатор Zenyth 340. Исследование уровней общего Т, ГСПГ, эстрадиола проводили с использованием тест систем «DRG Elisa» (Germany), пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ДГЭА - «Алкор-Био» (Рос-

сия). Для анализа концентраций молекул адгезии и VEGF-1 применяли наборы «Бендер Медсистемс Гмбх» (Австрия); eNOS3 — «BCM Diagnostics» (США), NO — «R&D» (США), гомоцистеина В — «Axis-shield diagnostics ltd» (Великобритания), эндотелина и остеопротегерина — «Биомедика Медицина продукт ГмбХ & Ко КГ» (Австрия), СРБ — «Биомерика Инк» (США), лептина «Mediagnost» (Германия), резистина — «Биовендер Лаборатории» (Чешская республика), адипонектина — «eBioscience» (Австрия). Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности проводили с помощью теста реактивной гиперемии согласно методике D. Celermajer с использованием аппарата Philips HD 11.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку все изучаемые параметры были непараметрическими, данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей Ме [Q1; Q3]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2

Содержание гормонов в сыворотке крови

Показатель	Me [Q1; Q3]
Общий тестостерон, нмоль/л	13,3 [10,5; 17,8]
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	29,2 [20,9; 42,3]
Свободный тестостерон, пмоль/мл	259 [217; 372]
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	3,8 [2,3; 5,3]
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	5,5 [3,6; 7,6]
Эстрадиол, пг/мл	41,1 [25,8; 56,7]
Дегидроэпиандростерон, мкг/мл	1,9 [1,2; 3,5]
Пролактин, мМЕ/мл	169 [123; 240]
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,8 [1,4; 2,5]

Результаты

Медиана индекса массы тела пациентов в исследовании составила 32,1 [29,6; 35] кг/м², окружности талии — 109 [102; 117] см, окружности бедер — 110 [104; 116] см. Медианы уровней гликемии натощак составили 7,9 [6,4; 10] ммоль/л, HbA1c — 7,8 [6,7; 9,0] %. Уровень систолического артериального давления у обследованных больных был 140 [130; 160] мм рт.ст., диастолического — 87 [80; 95] мм рт.ст., частоты сердечных сокращений — 75 [70; 82] ударов в минуту.

При проведении ультразвуковых исследований медиана толщины комплекса интима-медиа составила 1 [0,8; 1,1] мм, а ЭЗВД плечевой артерии 11,1 [8,5; 15,4] %, при этом исходный диаметр плечевой артерии был 4,7 [4,2; 5,0] мм, а её максимальный диаметр при проведении теста реактивной гиперемии — 5,3 [4,9; 5,5] мм. То есть фактически на основании медианы ЭЗВД, можно считать, что в обследованные пациенты имели нормальную сосудодвигательную функцию эндотелия. Однако ЭД, согласно данным теста с реактивной гиперемией, была диагностирована у 42,4% пациентов (n = 117). Особое внимание нужно обратить на временные характеристики ЭЗВД: время её развития составило 90 [60; 120] секунд, что соответствует референсному диапазону для больных СД 2 типа.

Состояние секреторной функции эндотелия можно оценить по содержанию биохимических маркеров ЭД (табл. 1).

На основании анализа биохимических маркеров дисфункции эндотелия можно судить о большем числе случаев нарушения функции эндотелия: за пределы референсных значений показатели выходили у 61,9% (n = 171) больных. Это потребовало проведения поиска взаимосвязей между инструментальными и лабора-

торными параметрами дисфункции эндотелия. Корреляционный анализ выявил статистически значимые (p < 0,05) связи между ЭЗВД ПА и уровнями маркеров ЭД: СРБ (r = -0,397), NO (r = 0,577), ICAM-1 (r = -0,424), а также адипогормона резистина (r = -0,396). Это дает основания полагать, что данные показатели наиболее информативны в оценке функции эндотелия.

Содержание гормонов сыворотки представлено в табл. 2.

На основании данных медиан концентраций гормонов сыворотки можно заключить, что все изучаемые показатели в исследуемой когорте пациентов находились в пределах референсных значений. С учётом гомогенный половой состав группы больных это позволило бы считать данную выборку репрезентативной. Но поскольку все больные имели СД 2 типа и ожирение, представлял интерес детальный анализ содержания половых гормонов. Было установлено, что 124 пациента (44,9%) имели лабораторные критерии гипогонадизма, что при клиническом обследовании нашло подтверждение в наличии характерных жалоб. При этом проведенные обследования позволили исключить у пациентов в исследовании первичные и вторичные формы гипогонадизма, а также наличие нарушений функции щитовидной железы, гиперпролактинемии. Значения ЛГ свидетельствуют о нормогонадотропном типе гипогонадизма у всех обследованных, что характерно для больных ожирением и СД 2 типа.

Итак, в связи с выявлением случаев гипогонадизма в исследуемой когорте, для определения наличия взаимосвязей между уровнями Т с инструментальными и лабораторными показателями дисфункции эндотелия, был проведен корреляционный анализ (табл. 3).

Существенных различий в статистической значимости корреляций уровней общего и сво-

Таблица 3

Взаимосвязи уровня тестостерона, ключевых ультразвуковых характеристик функции эндотелия и содержания сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции

Показатель	r	p
Инструментальные характеристики функции эндотелия		
толщина КИМ сонных артерий	-0,26	0,009
ЭЗВД	0,28	0,004
время развития максимальной вазодилатации ПА	-0,41	<0,001
Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции		
Оксид азота	0,32	0,002
VCAM-1	-0,29	<0,001
ICAM-1	-0,45	<0,001
Кадгерин	-0,36	<0,001
VEGF-A	-0,23	0,001
Факторы, повреждающие эндотелий		
С-реактивный белок	-0,29	<0,001
Лептин	-0,26	0,01
Резистин	-0,24	<0,001
Адипонектин	0,28	0,007

бодного Т не было выявлено, в связи с чем представлены результаты анализа взаимосвязей наиболее широко используемого в клинической практике общего Т.

Выявлены отрицательная связь между уровнем общего Т и толщиной КИМ сонных артерий ($r = -0,26$; $p = 0,009$), временем развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии ($r = -0,41$; $p < 0,001$), а также положительная связь с ЭЗВД ($r = 0,28$; $p = 0,004$).

Наиболее сильными были связи содержания общего Т и ICAM-1 ($r = -0,45$; $p < 0,001$), NO ($r = 0,32$; $p = 0,002$) и CRP ($r = -0,29$; $p < 0,001$). При этом нужно отметить, что именно эти молекулы имеют наибольшее диагностическое значение среди протеомных маркеров ЭД. Кроме того, статистически значимыми были отрицательные связи уровня эндогенного Т с молекулами адгезии VCAM-1 ($r = -0,29$; $p < 0,001$) и кадгерина ($r = -0,36$; $p < 0,001$), а также фактором роста эндотелия VEGF ($r = -0,23$; $p = 0,001$).

В отношении зависимости секреторной активности жировой ткани от содержания эндогенного Т были выявлены следующие закономерности. Уровни общего Т имели отрицательную корреляционную связь с концентрацией лептина ($r = -0,26$; $p = 0,01$), резистина ($r = -0,24$; $p < 0,001$) и положительную — с содержанием адипонектина ($r = 0,28$; $p = 0,007$).

Статистически значимых взаимосвязей уровня Т и содержанием синтетазы NO 3 типа, эндо-

телины, остепротегерина, гомоцистеина В, PAI-1, р- и е- селективных не выявлено.

Обсуждение

Хорошо известно, что нарушения углеводного и липидного обмена ассоциированы с дисфункцией эндотелия, которая лежит в основе любых сосудистых поражений, в том числе и осложнений СД. Проведя обследование пациентов при помощи общепринятой инструментальной диагностической методики ЭД – оценки ЭЗВД в ходе теста с реактивной гиперемией – у 42,4% больных была установлена дисфункция эндотелия. В то же время, лабораторные маркеры ЭД продемонстрировали нарушение функции эндотелия в большем числе случаев – у 61,9% больных. Учитывая гомогенный гендерный состав обследованной выборки больных (все пациенты в исследовании были мужского пола), представлял интерес анализ содержания половых гормонов. Медианы уровней как общего, так и свободного Т в группах соответствовали нормативным значениям, что могло дать основания для заключения об эугонадном статусе мужчин. Однако, при детальном обследовании оказалось, что 44,9% пациентов имели лабораторные и клинические признаки гипогонадизма, что и послужило поводом для оценки взаимосвязи между уровнем Т и маркерами ЭД у мужчин с СД 2 типа.

Среди изученных инструментальных параметров функции эндотелия обращает на себя

внимание отрицательная корреляционная связь между уровнем общего Т и толщиной КИМ сонных артерий, которая отражает структурные изменения меди сонной артерии, а её увеличение рассматривается как фактор прогрессии дисфункции эндотелия [17].

Помимо этого, снижение концентрации Т ассоциировано не только с уменьшением ЭЗВД, но и увеличением времени развития максимальной вазодилатации ПА в ходе теста реактивной гиперемии. То есть дефицит Т приводит к ослаблению и замедлению ЭЗВД. Нужно отметить, что увеличение времени развития максимальной вазодилатации является более ранним диагностическим признаком, чем уменьшение выраженности ЭЗВД, и опережает клиническую манифестацию кардиоваскулярных заболеваний [14, 18]. Таким образом, снижение уровня Т сопровождается структурными изменениями меди сонной артерии и ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Одной из первых в ходе развития ЭД нарушается секреторная функция эндотелия. Было установлено, что наиболее тесно снижение уровня Т взаимосвязано с сокращением синтеза эндотелиоцитами NO — мощнейшего вазодилататора и маркера благополучия эндотелия [12, 19]. Это отражает ослабление механизмов эндотелиальной защиты и способствует нарушению ЭЗВД, регистрируемому при проведении вышеописанных инструментальных методик. Не менее важной составляющей нормального функционирования эндотелия является неадгезивность сосудистой стенки, обязательным условием которой является продукция молекул адгезии на минимальном уровне. Исследование продемонстрировало, что снижение уровня Т сопровождается нарастанием экспрессии молекул сосудистой (VCAM-1) и межклеточной (ICAM-1) адгезии и кадгерина. Известно, что увеличение синтеза данных молекул приводит к адгезии лейкоцитов с последующим проникновением липопротеидов под эндотелий, что и приводит к формированию атеросклеротической бляшки [12, 20]. Более того, показана тесная связь данных маркеров ЭД с клиническими проявлениями как СД, так и андрогенного дефицита [21]. Таким образом, повышение адгезивности эндотелия на фоне снижения уровня Т, способствует развитию и прогрессии сосудистых осложнений диабета и атерогенезу.

Наконец, нужно отметить, что функционирование эндотелия неразрывно связано с содержанием биологически активных веществ, продуцируемых другими органами и тканями, такими как СРБ, гормоны жировой ткани, остеопротегерин, гомоцистеин В и многие другие.

Нами было установлено, что снижение уровня Т сопровождается увеличением продукции СРБ, рассматриваемого как независимый фактор сердечно-сосудистого риска. Так, СРБ играет важную роль в функционировании эндотелия, запуская апоптоз эндотелиоцитов и блокируя дифференцировку эндотелиальных прогениторных клеток [22, 23, 24].

Не менее важна и связь ЭД с дисфункцией жировой ткани. Было установлено, что снижение Т сопровождается нарастанием концентраций лептина, резистина и снижением адипонектина.

Исследования показали, что лептин стимулирует оксидативный стресс, воспаление, тромбоз, атерогенез, нарушая функцию эндотелия [25], а резистин вызывает продукцию молекул адгезии эндотелиоцитами, активирует эндотелий, оказывает провоспалительное действие [26, 27, 28]. В то же время снижение уровня адипонектина свидетельствует об инсулинорезистентности, глюкозо- и липотоксичности, способствующих в свою очередь повреждению эндотелия [29, 30].

Таким образом, можно утверждать, что дефицит Т приводит к дисфункции эндотелия, ухудшая его сосудодвигательную и секреторную функции, а также за счёт усиления продукции СРБ, лептина, резистина и снижения синтеза адипонектина, в совокупности повреждающих эндотелиоциты.

Заключение

Уровень Т у мужчин тесно взаимосвязан с функцией эндотелия. Дефицит Т ассоциирован с ухудшением сосудодвигательной функции эндотелия, снижением ЭЗВД наряду с увеличением времени развития максимальной вазодилатации ПА и нарушением секреторной функции эндотелия, увеличением концентраций VCAM-1, ICAM-1, кадгерина, VEGF и, напротив, уменьшением уровня NO. Снижение уровня Т сопровождается увеличением содержания СРБ, резистина, лептина и снижением адипонектина, что усугубляет нарушение функции эндотелия.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем членам научного коллектива, осуществившим работу по реализации гранта.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *IDF diabetes atlas*, 9th edition 2019. International Diabetes Federation. IDF, 2020.
2. Аметов А.С. *Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(9):833-846. doi:10.1042/CS20160998
4. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278-316. doi:10.1210/er.2015-1137
5. Zhang J, Li X, Cai Z, Li H, Yang B. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. *Aging Male*. 2020;23(5):607-618. doi: 10.1080/13685538.2018.1557139
6. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики. *Сахарный диабет*. 2019;22(2):127-130. doi: 10.14341/DM9944.
7. Jones TH, Kelly DM. Randomized controlled trials - mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. *Asian J Androl*. 2018;20(2):120-130. doi: 10.4103/aja.aja_6_18
8. Lucas-Herald AK, Alves-Lopes R, Montezano AC, Ahmed SF, Touyz RM. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(13):1405-1418. doi: 10.1042/CS20170090
9. Chistiakov DA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vasc Health Risk Manag*. 2018;14:283-290. doi: 10.2147/VHRM.S173259
10. Torres-Estay V, Carreño DV, San Francisco IF, Sotomayor P, Godoy AS, Smith GJ. Androgen receptor in human endothelial cells. *J Endocrinol*. 2015;224(3):R131-7. doi: 10.1530/JOE-14-0611
11. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;4:28-33. Doi: 10.14341/DM7622.
12. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
13. Triggler CR, Ding H, Marei I, Anderson TJ, Hollenberg MD. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(7):415-430. doi: 10.1139/cjpp-2019-0677.
14. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):383-387. doi: 10.14341/DM8017.
15. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med*. 2014;126(2):38-53. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2739
16. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc
17. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J*. 2012;33(2):183-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehr192
18. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Терентьев В.П., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):59-63. Doi: 10.15829/1728-8800-2016-5-59-63.
19. Lei J, Vodovotz Y, Tzeng E, Billiar TR. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide*. 2013;35:175-85. doi: 10.1016/j.niox.2013.09.004
20. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41
21. Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Моргунов М.Н., Белоусов И.И., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(3):470-472. DOI 10.14300/mnnc.2016.111108.
22. *Руководство по кардиологии в четырех томах*. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014.
23. Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, Alvi F. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2013;29(1):152-6. doi: 10.12669/pjms.291.2592.
24. Стрюк Р.И., Свиридова М.И., Мкртумян А.М., Голикова А.А. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция. *Клиническая медицина*. 2016;94(9):683-687. DOI: 10.18821/0023-2149-2016094-9-683-687
25. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1176-1188. doi:10.1038/aps.2018.40
26. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4):5-9. doi: 10.14341/omet201745-9
27. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019;178:46-63. doi:10.1016/j.mad.2019.01.004
28. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239-247. doi: 10.3904/kjim.2016.229
29. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321
30. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением. *Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение*. 2018;7(2):35-45.

Информация об авторах

Хрипун Ирина Алексеевна, д.м.н., доцент кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0284-295X; eLibrary SPIN: 8630-4828; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7884-2433; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

Information about the authors

Irina A. Khripun, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0284-295X; eLibrary SPIN: 8630-4828, e-mail khripun.irina@gmail.com.

Sergey V. Vorobyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7884-2433; eLibrary SPIN: 9773-6100, e-mail endocrinrostov@mail.ru.

Получено / Received: 10.08.2021

Принято к печати / Accepted: 17.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-86-93

ВЛИЯНИЕ УРОВНЕЙ ГЕПАРАНСУЛЬФАТА, VCAM-1 И ICAM-1 КРОВИ В СОВОКУПНОСТИ С КЛИНИЧЕСКИМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА НА ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ

М.М. Батюшин¹, К.М. Баяндурова², Е.А. Синельник¹

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

²ЧУЗ «Клиническая больница «Российские железные дороги-Медицина» г. Ростов-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: анализ влияния молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и гепарансульфата крови в совокупности с клинико-морфологическими признаками на вероятность развития ремиссии при гломерулонефрите. **Материал и методы:** в исследование включено 80 больных гломерулонефритом в возрасте $35,7 \pm 10,9$ лет. Всем пациентам определяли сывороточные уровни ICAM-1, VCAM-1 и гепарансульфата методом количественного иммуноферментного анализа. Проводилась пункционная нефробиопсия с верификацией формы нефрита и определением признаков тубулоинтерстициального компонента (ТИК), тубулоинтерстициального воспаления (ТИВ), гломерулосклероза. **Результаты:** высокие значения гепарансульфата и мочевой кислоты в крови снижают вероятность достижения ремиссии при гломерулонефрите. Кроме того, высокие значения гепарансульфата в крови на фоне выраженного ТИК или ТИВ сопровождалось снижением вероятности наступления ремиссии. Нарастание уровня ICAM-1 крови в совокупности с повышением возраста, уровня фибриногена в крови, а также нарастанием явлений ТИК, ТИВ и гломерулосклероза снижают вероятность достижения ремиссии при гломерулонефрите. Нарастание уровня VCAM-1 в крови на фоне повышения возраста пациента, гиперурикемии, нарастания явлений ТИВ, ТИК и гломерулосклероза также сопровождается снижением вероятности достижения ремиссии. Нами были составлены номограммы оценки прогноза развития ремиссии. **Заключение:** оценка уровней гепарансульфата, ICAM-1 и VCAM-1 в крови в совокупности с рядом клинико-морфологических признаков является важным инструментом прогнозирования эффективности терапии гломерулонефрита.

Ключевые слова: гепарансульфат, гломерулонефрит, сосудистая молекула клеточной адгезии-1, межклеточная молекула адгезии-1

Для цитирования: Батюшин М.М., Баяндурова К.М., Синельник Е.А. Влияние уровней гепарансульфата, VCAM-1 и ICAM-1 крови в совокупности с клиническими и морфологическими особенностями течения гломерулонефрита на вероятность достижения ремиссии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):86-93. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-86-93

Контактное лицо: Михаил Михайлович Батюшин, batjushin-m@rambler.ru

THE EFFECT OF BLOOD LEVELS OF HEPARAN SULFATE, VCAM-1 AND ICAM-1 IN COMBINATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE COURSE OF GLOMERULONEPHRITIS ON THE PROBABILITY OF ACHIEVING REMISSION

М.М. Batiushin¹, К.М. Bayandurova², Е.А. Sinelnik¹

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

²"Clinical Hospital" Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Objective: to analyze the effect of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1) and blood heparan sulfate in combination with clinical and morphological signs on the likelihood of remission in glomerulonephritis. **Material and methods:** 80 patients with glomerulonephritis aged 35.7 ± 10.9 years were included. Serum levels of ICAM-1, VCAM-1 and heparan sulfate were determined in all patients by quantitative enzyme immunoassay. Puncture nephrobiopsy was performed with verification

of the form of nephritis and determination of signs of TIC, TIV, glomerulosclerosis. **Results:** It was shown that high values of heparan sulfate and uric acid in the blood reduce the likelihood of achieving remission in glomerulonephritis. Also, high values of heparan sulfate in the blood against the background of pronounced TIC or TIV were accompanied by a decrease in the probability of remission. An increase in the level of ICAM-1 in the blood, combined with an increase in age, the level of fibrinogen in the blood, as well as an increase in the phenomena of TIC, TIV and glomerulosclerosis, reduce the likelihood of achieving remission in glomerulonephritis. It was also shown that an increase in the level of VCAM-1 in the blood against the background of an increase in the patient's age, hyperuricemia, an increase in the phenomena of TIV, TIC and glomerulosclerosis is accompanied by a decrease in the probability of achieving remission. We have compiled nomograms for assessing the prognosis of remission development. **Conclusion:** the assessment of the levels of heparan sulfate, ICAM-1 and VCAM-1 in the blood, together with a number of clinical and morphological signs, is an important tool for predicting the effectiveness of glomerulonephritis therapy.

Keywords: heparan sulfate, glomerulonephritis, vascular cell adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1

For citation: Batiushin M.M., Bayandurova K.M., Sinelnik E.A. The effect of blood levels of heparan sulfate, VCAM-1 and ICAM-1 in combination with clinical and morphological features of the course of glomerulonephritis on the probability of achieving remission. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):86-93. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-86-93

Corresponding author: Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru

Вступление

При гломерулонефрите развитие эндотелиальной дисфункции является неотъемлемой частью патогенеза заболевания, а также определяет эффективность терапии и темпы прогрессирования нефрита. Оценка развития эндотелиальной дисфункции может включать в себя определение множества факторов. Особый интерес представляют молекулы сосудистой адгезии, такие как сосудистая молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), поскольку они запускают процесс адгезии лейкоцитов и их миграцию в субэндотелиальное пространство, тем самым определяя роль эндотелиальной дисфункции в поддержании воспалительного процесса в почечной ткани при гломерулонефрите [1 – 3].

Гепарансульфат представляет собой белок, относящийся к группе протеогликанов, известный как профиброгенный фактор [4]. Он является важным структурным компонентом базальной мембраны и участвует в регуляции гломерулярной проницаемости. В последние годы появились исследования, демонстрирующие способность гепарансульфата повышать концентрацию лейкоцитов на эндотелии, ухудшая его функцию [5]. И молекулы адгезии, и гепарансульфат способны реализовать свой провоспалительный и эндотелиотоксичный потенциал на модели гломерулонефрита. Особый интерес представляет анализ их влияния на вероятность развития ремиссии при гломерулонефрите.

Цель исследования — анализ влияния молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и гепарансульфата крови в совокупности с клинкоморфологическими признаками на вероятность развития ремиссии при гломерулонефрите.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения были возраст больного от 18 до 80 лет, наличие нефротического или нефритического синдрома, первичного гломерулонефрита в стадии обострения до начала проведения иммуносупрессивной патогенетической терапии. Критериями невключения стали 5-я стадия ХБП с сопутствующими сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью (ФК II-IV), обострением инфекции мочевых путей, наличием мочекаменной болезни, беременностью, гепатита, психическими нарушениями, алкоголизмом.

Исследование включало два этапа. Первый этап — одномоментное когортное исследование, во время которого осуществлялись сбор данных анамнеза заболевания, физическое и лабораторное обследование, изучение медицинской документации, стационарное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации нефрологов. Второй этап заключался в когортном проспективном 12-месячном наблюдении за больными с повторным физическим и лабораторным обследованием, оценкой развития ремиссии заболевания по критериям, изложенным в клинических рекомендациях ассоциации нефрологов.

Было включено 80 больных в возрасте $35,7 \pm 10,9$ лет. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). В 80% случаев встречались пациенты с нормальной фильтрационной функцией почек, тогда как у 20% она была снижена. Всем больным

Таблица 1

Результаты логит-регрессионного анализа влияния гепарансульфата в совокупности с клинико-морфологическими показателями на вероятность достижения ремиссии гломерулонефрита (ПР+ЧР против ОР) (только статистически значимые результаты)

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	OR (range)	χ^2	df	p
Гепарансульфат / мочева кислота $z=\exp(7,3-0,02 \cdot x-8,2 \cdot y) / (1+\exp(7,3-0,02 \cdot x-8,2 \cdot y))$	7,3	-0,02 / -8,2	0,99 / 0,00001	0,98 / 0,0003	7,2	2	0,027
Гепарансульфат / ТИК $z=\exp(25,5-0,001 \cdot x-24,1 \cdot y) / (1+\exp(25,5-0,001 \cdot x-24,1 \cdot y))$	25,5	-0,001 / -24,1	0,99 / 0,00001	0,92 / 0,00001	7,3	2	0,026
Гепарансульфат / ТИВ, ранги $z=\exp(3,1-0,004 \cdot x-1,0 \cdot y) / (1+\exp(3,1-0,004 \cdot x-1,0 \cdot y))$	3,1	-0,004 / -1,0	0,99 / 0,36	0,78 / 0,05	7,7	2	0,021

Примечание: ТИК — тубулоинтерстициальный компонент, ТИВ — тубулоинтерстициальное воспаление.

Таблица 2

Номограмма оценки развития ремиссии в течение 12 месяцев в зависимости от исходного уровня гепарансульфата крови и других признаков

Показатель	Ранги	Гепарансульфат крови, мкг/мл							
		120	130	140	150	160	170	180	190
Мочевая кислота	0,9	20	18	16	14	12	10	9	8
	0,7	30	29	28	26	25	24	23	22
	0,5	75	73	68	64	62	59	57	55
	0,3	88	86	84	81	79	77	75	73
ТИК	Есть	40	43	46	48	50	54	58	60
	Нет	70	72	74	76	78	80	83	85
ТИВ	Есть	1	2	2	4	6	7	8	10
	Нет	16	18	20	22	24	26	28	30
ТИВ, ранги	3	50	44	38	34	30	27	23	20
	2	70	68	64	62	58	56	52	50
	1	85	83	81	79	77	75	73	70
	0	95	93	91	89	88	87	86	85

была выполнена чрескожная нефробиопсия с целью верификации морфологического варианта гломерулонефрита. Распределение больных по морфологическому варианту было следующим: IgA-нефропатия — 44 пациента, фокально-сегментарный гломерулосклероз — 16 пациентов, мембранозная нефропатия и болезнь минимальных изменений — по 10 пациентов, IgM-нефропатия и мембранопротрофиеративный гломерулонефрит — по 2 пациента. Нефритический синдром встречался у 62,5% больных, нефротический — у 37,5%. Также оценивали признаки тубулоинтерстициального компонента (ТИК) и тубулоинтерстициального воспаления (ТИВ) и их выраженность в рангах.

Всем пациентам определяли сывороточные уровни ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) и гепарансульфат методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) (Luminex MAGPIX,

США). В утренние часы натощак производился забор венозной крови в вакутайнеры, далее полученные биообразцы охлаждались при температуре -20°C и центрифугировались со скоростью 1000 об/мин перед выполнением анализа.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США). В данной части исследования применялся логит-регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением χ^2 , при значении $p < 0,05$ связь считалась статистически значимой.

ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve) с конструированием операционных характеристических кривых и определением коэффициента площади кривой (AUC) применялся для оценки диагностической (прогностической) информативности используемых методов. Информативность считалась отличной при значе-

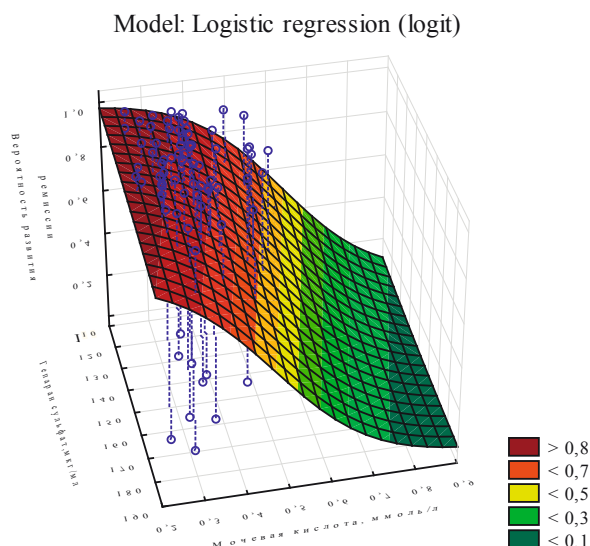


Рисунок 1. График логист-регрессии вероятности развития ремиссии в зависимости от уровня гепарансульфата и мочевой кислоты крови.

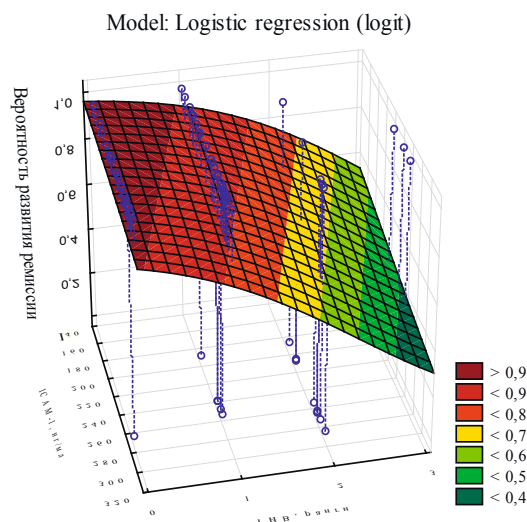


Рисунок 2. График вероятности развития ремиссии гломерулонефрита в зависимости от уровня ICAM-1 и выраженности ТИВ.

нии AUC 0,9 – 1,0, очень хорошей — при 0,8 – 0,9, хорошей — при 0,7 – 0,8, средней — при 0,6 – 0,7, неудовлетворительной — при 0,5 – 0,6.

Результаты

Данная статья является фрагментом научно-го исследования, в рамках которого изучалось именно комбинированное влияние уровней гепарансульфата, ICAM-1 и VCAM-1 крови в совокупности с рядом клинических и морфологических признаков на вероятность развития полной или частичной ремиссии (ПР, ЧР) или отсутствия ремиссии (ОР). С этой целью был применён логит-регрессионный анализ. В ходе

исследования были получены данные о влиянии исходного уровня гепарансульфата и ряда клинико-морфологических признаков на достижение ремиссии заболевания в течение 12 месяцев наблюдения (табл. 1).

Показано, что высокие значения гепарансульфата и мочевой кислоты в крови снижают вероятность достижения ремиссии при гломерулонефрите. Также высокие значения гепарансульфата в крови на фоне выраженного ТИК или ТИВ сопровождалось снижением вероятности наступления ремиссии.

В качестве примера на рис. 1 представлен график зависимости ремиссии от исходных уровней мочевой кислоты и гепарансульфата.

Таблица 3

Результаты логист-регрессионного анализа влияния ICAM-1 крови и клинико-лабораторных признаков на вероятность достижения ремиссии (ПР+ЧР против ОР) (только статистически значимые результаты)

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	OR (range)	χ^2	df	p
ICAM-1 / возраст $z = \exp(9,5 - 0,02 \cdot x - 0,09 \cdot y) / (1 + \exp(9,5 - 0,02 \cdot x - 0,09 \cdot y))$	9,5	-0,02 / -0,09	0,98 / 0,92	0,06 / 0,01	10,3	2	0,006
ICAM-1 / фибриноген $z = \exp(7,9 - 0,02 \cdot x - 0,51 \cdot y) / (1 + \exp(7,9 - 0,02 \cdot x - 0,51 \cdot y))$	7,9	-0,02 / -0,51	0,99 / 0,59	0,11 / 0,02	6,1	2	0,04
ICAM-1 / ТИК $z = \exp(36,8 - 0,0004 \cdot x - 35,5 \cdot y) / (1 + \exp(36,8 - 0,0004 \cdot x - 35,5 \cdot y))$	36,8	-0,0004 / -35,5	0,99 / 0,00001	0,94 / 0,00001	7,4	2	0,025
ICAM-1 / ТИВ $z = \exp(4,8 - 0,007 \cdot x - 2,0 \cdot y) / (1 + \exp(4,8 - 0,007 \cdot x - 2,0 \cdot y))$	4,8	-0,007 / -2,0	0,99 / 0,13	0,37 / 0,13	6,5	2	0,039
ICAM-1 / ТИВ, ранги $z = \exp(3,9 - 0,005 \cdot x - 0,99 \cdot y) / (1 + \exp(3,9 - 0,005 \cdot x - 0,99 \cdot y))$	3,9	-0,005 / -0,99	0,99 / 0,37	0,47 / 0,05	8,0	2	0,018
ICAM-1 / склероз клубочка $z = \exp(4,2 - 0,008 \cdot x - 1,4 \cdot y) / (1 + \exp(4,2 - 0,008 \cdot x - 1,4 \cdot y))$	4,2	-0,008 / -1,4	0,99 / 0,24	0,33 / 0,24	6,3	2	0,04

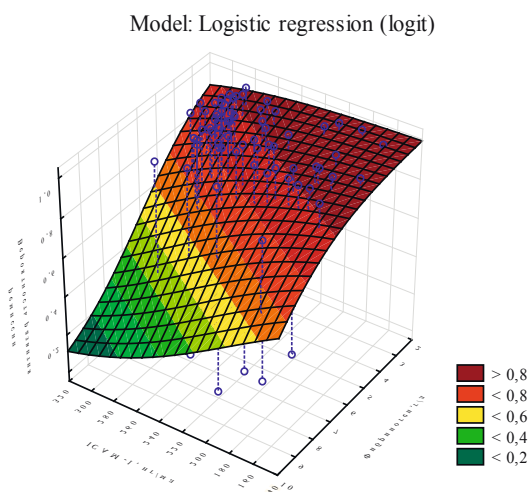


Рисунок 3. График вероятности развития ремиссии гломерулонефрита в зависимости от уровня ICAM-1 и фибриногена.

На основании полученных уравнений логист-регрессии была составлена номограмма оценки прогноза развития ремиссии гломерулонефрита (табл. 2).

Проведенный логист-регрессионный анализ позволил также продемонстрировать роль ICAM-1 крови в совокупности с другими клинико-морфологическими признаками в развитии ремиссии гломерулонефрита (табл. 3).

Было показано, что нарастание уровня ICAM-1 крови в совокупности с повышением возраста, уровня фибриногена в крови, а также нараста-

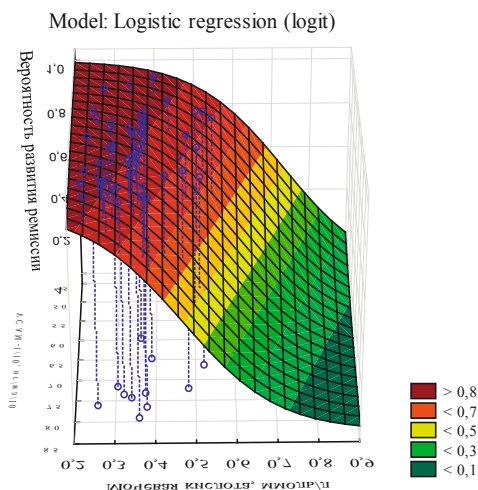


Рисунок 4. График вероятности развития ремиссии в зависимости от уровня VCAM-1 и мочевой кислоты крови.

нием явлений ТИК, ТИВ и гломерулосклероза снижают вероятность достижения ремиссии при гломерулонефрите.

В качестве примеров на рис. 2 и 3 представлены графики зависимости наступления ремиссии от исходного уровня ICAM-1 в сочетании с выраженностью ТИВ или уровней фибриногена крови.

По результатам логист-регрессионного анализа была составлена номограмма оценки риска развития ремиссии на основании исходных данных с включением в их число уровней ICAM-1 (табл. 4).

Таблица 4

Номограмма оценки вероятности развития ремиссии в течение 12 месяцев в зависимости от исходного уровня ICAM-1 и других признаков

Показатель	Ранги	ICAM-1 крови, нг/мл							
		160	180	200	220	240	260	280	300
Возраст	60	78	70	64	58	47	39	31	25
	50	80	74	68	60	56	54	46	40
	40	88	86	84	77	72	68	64	60
	30	94	90	87	83	79	76	73	70
Фибриноген	9	60	56	52	48	44	30	18	10
	7	70	67	63	54	48	43	37	30
	5	80	78	76	74	72	70	68	65
	3	90	87	85	83	81	79	77	75
ТИК	Есть	10	9	9	8	8	7	7	6
	Нет	96	94	92	90	88	86	83	80
ТИВ	Есть	30	28	24	20	16	12	8	6
	Нет	90	88	84	80	78	76	72	70
ТИВ, ранги	3	28	26	24	20	16	12	8	4
	2	70	66	60	56	52	48	44	40
	1	80	77	73	70	68	64	62	60
	0	90	88	84	80	78	76	72	70
Склероз клубочков	Есть	76	72	68	64	60	57	53	50
	Нет	94	92	90	88	86	84	82	80

Таблица 5

**Результаты логист-регрессионного анализа влияния клинико-лабораторных показателей на вероятность достижения ремиссии (ПР+ЧР против ОР)
(только статистически значимые результаты)**

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	OR (range)	χ^2	df	p
VCAM-1 / возраст $z=\exp(9,9-0,07*x-0,08*y)/(1+\exp(9,9-0,07*x-0,08*y))$	9,9	-0,07 / -0,08	0,93 / 0,92	0,09 / 0,02	9,2	2	0,01
VCAM-1 / мочевиная кислота $z=\exp(8,9-0,06*x-8,7*y)/(1+\exp(8,9-0,06*x-8,7*y))$	8,9	-0,06 / -8,7	0,94 / 0,0002	0,15 / 0,008	8,4	2	0,015
VCAM-1 / ТИК $z=\exp(27,4-0,02*x-24,8*y)/(1+\exp(27,4-0,02*x-24,8*y))$	27,4	-0,02 / -24,8	0,98 / 0,00001	0,51 / 0,00001	7,6	2	0,022
VCAM-1 / ТИВ $z=\exp(5,0-0,03*x-2,0*y)/(1+\exp(5,0-0,03*x-2,0*y))$	5,0	-0,03 / -2,0	0,97 / 0,13	0,41 / 0,13	6,3	2	0,04
VCAM-1 / ТИВ, ранги $z=\exp(5,1-0,04*x-1,01*y)/(1+\exp(5,1-0,04*x-1,01*y))$	5,1	-0,04 / -1,01	0,97 / 0,36	0,31 / 0,05	8,4	2	0,015
VCAM-1 / склероз клубочков $z=\exp(4,7-0,03*x-1,43*y)/(1+\exp(4,7-0,03*x-1,43*y))$	4,7	-0,03 / -1,43	0,97 / 0,24	0,33 / 0,24	6,2	2	0,046
VCAM-1 / гломерулосклероз, ранги $z=\exp(4,4-0,03*x-0,95*y)/(1+\exp(4,4-0,03*x-0,95*y))$	4,4	-0,03 / -0,95	0,97 / 0,39	0,34 / 0,15	6,1	2	0,047

При дальнейшем проведении логист-регрессионного анализа оценивалось влияние VCAM-1 в крови в совокупности с клинико-морфологическими признаками на вероятность достижения ремиссии (табл. 5).

В исследовании показано, что нарастание уровня VCAM-1 в крови на фоне повышения возраста пациента, гиперурикемии, нарастания явлений ТИВ, ТИК и гломерулосклероза сопровождается снижением вероятности достижения ремиссии. В качестве примера такого влияния на рис. 4 представлен график зависимости раз-

вития ремиссии от исходных уровней VCAM-1 и мочевиной кислоты крови.

Полученные уравнения регрессии легли в основу номограммы оценки развития вероятности ремиссии гломерулонефрита у обследуемых больных. (табл. 6).

Полученные уравнения регрессии и номограммы приобрели большую информативность в силу включения гепарансульфата, ICAM-1 и VCAM-1 в сравнении с традиционными инструментами прогнозирования, тем самым повышая персонафицированность прогноза. Это видно



Рисунок 5. Влияние уровней ICAM-1, VCAM-1 и гепарансульфата крови в совокупности с другими факторами на развитие ремиссии гломерулонефрита.

Таблица 6

Номограмма оценки развития ремиссии в течение 12 месяцев в зависимости от исходного уровня VCAM-1 и других признаков

Показатель	Ранги	VCAM-1 крови, нг/мл							
		500	550	600	650	700	750	800	850
Возраст	60	60	57	53	47	40	32	25	18
	50	72	68	62	57	50	44	39	32
	40	80	76	73	69	65	62	59	54
	30	88	86	84	82	80	76	74	72
Мочевая кислота	0,9	24	22	20	17	15	13	10	8
	0,7	62	58	52	48	42	36	30	22
	0,5	80	76	72	68	65	62	58	54
	0,3	88	86	84	82	80	78	76	74
ТИК	Есть	84	82	80	78	76	74	72	70
	Нет	94	92	90	89	87	85	83	82
ТИВ	Есть	84	81	79	77	74	71	67	62
	Нет	98	97	96	95	94	93	91	90
ТИВ, ранги	3	64	60	54	50	46	40	35	28
	2	76	74	72	70	68	66	64	62
	1	88	86	84	82	80	78	75	73
	0	90	89	88	86	85	84	83	82
Склероз клубочков	Есть	70	67	62	58	54	50	47	44
	Нет	96	93	90	87	83	80	77	74
Гломерулосклероз, ранги	2	72	70	66	62	58	56	54	52
	1	80	78	77	76	76	75	74	74
	0	95	93	91	89	87	86	85	84

из проведенного ROC-анализа (табл. 7). В частности, введение в модель прогнозирования гепарансульфата повышало информативность прогноза на 10% за счёт роста чувствительности, а включение ICAM-1 в модель прогнозирования повышало информативность прогноза за счёт специфичности на 3% и чувствительности на 7%. Включение в модель прогнозирования VCAM-1 повышало информативность за счёт чувствительности на 5%.

Обсуждение

В результате проведённого исследования были получены номограммы на основе уравнений логит-регрессии. Оценка данных факторов в совокупности поможет определить риск разви-

тия ремиссии у больных с гломерулонефритом (рис. 5).

Нами обнаружены единичные исследования, демонстрирующие влияние гепарансульфата, ICAM-1 и VCAM-1 на вероятность развития ремиссии [6 – 8]. Однако работ, посвящённых воздействию этих факторов на развитие воспалительного процесса в почках, альбуминурии, довольно много [9, 10]. Очевидно, что влияние молекул адгезии и гепарансульфата на развитие эндотелиальной дисфункции и реализацию её провоспалительного потенциала при гломерулонефрите гипотетически должно оказывать воздействие не только на тяжесть течения нефрита, но и на прогноз развития ремиссии. В нашем исследовании помимо молекул адгезии и гепарансульфата в анализ включались и те

Таблица 7

Результаты ROC-анализа оценки информативности методов прогнозирования ремиссии хронического гломерулонефрита

	AUC	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Мочевая кислота + ТИФ + ТИВ	0,762	65	70
Гепаран сульфат + Мочевая кислота + ТИФ + ТИВ	0,78	75	70
Возраст + Фибриноген + ТИК + ТИВ + ТИВ, ранги + склероз клубочка	0,89	80	85
ICAM-1 + Возраст + Фибриноген + ТИК + ТИВ + ТИВ, ранги + склероз клубочка	0,92	87	88
Возраст + Мочевая кислота + ТИК + ТИВ + ТИВ, ранги + склероз клубочков	0,88	80	80
VCAM-1 + Возраст + Мочевая кислота + ТИК + ТИВ + ТИВ, ранги + склероз клубочков	0,89	85	80

факторы, наличие и выраженность которых очевидно представляет угрозу формирования ремиссии. Комплексная оценка вероятности достижения ремиссии определяет вектор персонализированного подхода к ведению больного с гломерулонефритом, а оценка плазменных факторов позволяет предложить в перспективе альтернативу пункционной нефробиопсии в качестве основного метода не только классификации гломерулонефрита, но и определение прогноза его течения [11].

Заключение

В нашем исследовании было показано, что повышение уровней гепарансульфата в крови

в совокупности с гиперурикемией, ТИВ и ТИК сопровождается снижением вероятности достижения ремиссии при гломерулонефрите. Повышение уровней ICAM-1 вместе с гиперфибриногенемией, выраженными ТИК, ТВ и гломерулосклерозом также сопровождается снижением вероятности достижения ремиссии. Повышение уровня VCAM-1 в крови в совокупности с гиперурикемией, выраженным ТИК, ТИВ и гломерулосклерозом приводит к снижению вероятности достижения ремиссии при гломерулонефрите.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J Leukoc Biol.* 2020;108(3):787-799. DOI: 10.1002/JLB.2MR0220-549R.
2. Regal-McDonald K., Somarathna M., Lee T., Litovsky S.H., Barnes J., Peretik J.M., et al. Assessment of ICAM-1 N-glycoforms in mouse and human models of endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230358. DOI: 10.1371/journal.pone.0230358.
3. van Wetering S., van den Berk N., van Buul J.D., Mul F.P., Lommerse I., Mous R., et al. VCAM-1-mediated Rac signaling controls endothelial cell-cell contacts and leukocyte transmigration. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;285(2):C343-52. DOI: 10.1152/ajpcell.00048.2003.
4. Borza D.B. Glomerular basement membrane heparan sulfate in health and disease: A regulator of local complement activation. *Matrix Biol.* 2017;57-58:299-310. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.09.002.
5. Xu D., Fuster M.M., Lawrence R., Esko J.D. Heparan sulfate regulates VEGF165- and VEGF121-mediated vascular hyperpermeability. *J Biol Chem.* 2011;286(1):737-45. DOI: 10.1074/jbc.M110.177006.
6. Burhan I., Furini G., Lortat-Jacob H., Atobate A.G., Scarpellini A., Schroeder N., et al. Interplay between transglutaminases and heparan sulphate in progressive renal scarring. *Sci Rep.* 2016;6:31343. DOI: 10.1038/srep31343.
7. Moon K.C., Park S.Y., Kim H.W., Hong H.K., Lee H.S. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human crescentic glomerulonephritis. *Histopathology.* 2002;41(2):158-65. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01446.x.
8. Arrizabalaga P., Solé M., Abellana R., de las Cuevas X., Soler J., Pascual J., et al. Tubular and interstitial expression of ICAM-1 as a marker of renal injury in IgA nephropathy. *Am J Nephrol.* 2003;23(3):121-8. DOI: 10.1159/000068920.
9. Rops A.L., van der Vlag J., Lensen J.F., Wijnhoven T.J., van den Heuvel L.P., van Kuppevelt T.H., et al. Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney Int.* 2004;65(3):768-85. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00451.x.
10. Raats C.J., Van Den Born J., Berden J.H. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int.* 2000;57(2):385-400. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00858.x.
11. Lees G.E., Cianciolo R.E., Clubb F.J. Jr. Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease. *Top Companion Anim Med.* 2011;26(3):143-53. DOI: 10.1053/j.tcam.2011.04.006.

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, проф., д.м.н., 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

Баяндурова Карина Михайловна, к.м.н., врач-нефролог урологического центра ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД - медицина» г. Ростов-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: nephro.in@gmail.com

Синельник Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Information about the authors

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

Karina M. Bayandurova, Cand. Sci. (Med.), nephrologist of the Urological Center, "Clinical Hospital" Russian Railways-medicine", Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nephro.in@gmail.com

Elena A. Sinelnik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Получено / Received: 07.07.2021

Принято к печати / Accepted: 17.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-94-105

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОБСТРУКЦИЯ ВЫВОДНОГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ВОЗМОЖНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО

Е.К. Донец, А.М. Намитоков, С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

Кардиомиопатия такоцубо — относительно доброкачественное состояние, характеризующееся стресс-индуцированным гипо- и акинезом верхушечных сегментов миокарда на фоне сохранной функции базальных сегментов. При присоединении обструкции выводного тракта левого желудочка за счёт гиперкинеза базальных сегментов состояние и прогноз пациента существенно ухудшаются. Данное состояние по гемодинамическим параметрам сходно с обструкцией выводного тракта левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, однако за счёт быстрого развития способно приводить к формированию острой сердечной недостаточности на фоне синдрома малого выброса и острой митральной недостаточности. В данной статье представлен литературный обзор, содержащий информацию об эпидемиологии, патофизиологии и диагностике данного заболевания, а также клинический случай развития острой сердечной недостаточности с обструкцией выводного тракта левого желудочка у пациентки с синдромом такоцубо.

Ключевые слова: синдром такоцубо, обструкция выносящего тракта левого желудочка, патогенез и эпидемиология

Для цитирования: Донец Е.К., Намитоков А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Динамическая обструкция выводного тракта левого желудочка как возможное осложнение кардиомиопатии такоцубо. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):94-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-94-105

Контактное лицо: Екатерина Константиновна Донец, donecekaterina23@gmail.com

DYNAMIC OBSTRUCTION OF THE LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT AS A POSSIBLE COMPLICATION OF TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

E.K. Donets, A. M. Namitokov, S.V. Kruchinova, H.D. Kosmacheva.

S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

Takotsubo cardiomyopathy is a relatively benign condition characterized by stress-induced hypo- and akinesis of the apical segments of the myocardium against the background of intact function of the basal segments. With the addition of obstruction of the left ventricular outflow tract (LVOT) due to hyperkinesis of the basal segments, the patient's condition and prognosis significantly worsens. In terms of hemodynamic parameters, this situation is similar to obstruction of LVOT in patients with hypertrophic cardiomyopathy, however, due to its rapid development, it can lead to the formation of acute heart failure against the background of low ejection syndrome and acute mitral insufficiency. This article presents a literature review, information on the epidemiology, pathophysiology and diagnosis of this disease, as well as a clinical case of the development of acute heart failure with obstruction of the left ventricular outflow tract and progression of takotsubo syndrome.

Key words: takotsubo syndrome, left ventricular outflow tract obstruction, pathogenesis and epidemiology

For citation: Donets E.K., Namitokov A.M., Kruchinova S.V., Kosmacheva H.D. Dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract as a possible complication of takotsubo cardiomyopathy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):94-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-94-105

Corresponding author: Ekaterina K. Donets, donecekaterina23@gmail.com

Введение

Стресс-индуцированная кардиомиопатия (кардиомиопатия такоцубо) — острая транзиторная систолическая дисфункция миокарда левого желудочка с дилатацией и акинезией апикальных и/или средних сегментов сердца (синдром апикального баллонирования), а также гиперкинезией базальных сегментов левого желудочка, развившиеся на фоне эмоционального или физического стресса [1].

Различают два клинических подтипа синдрома такоцубо. При первичном синдроме такоцубо главной причиной обращения за медицинской помощью являются острые кардиальные симптомы (внезапная загрудинная боль сжимающего или давящего характера с иррадиацией в плечо, лопатку, сопровождающаяся тревожностью, повышенной потливостью, головокружением, чувством нехватки воздуха, обмороком).

Пациенты обычно в экстренном порядке госпитализируются в кардиологическое отделение. Наличие сопутствующей патологии в таких случаях может предрасполагать к развитию синдрома такоцубо, но не является основной причиной повышения концентрации катехоламинов в крови.

Вторичный синдром такоцубо возникает у пациентов, госпитализированных по поводу другого медицинского состояния (хирургического, анестезиологического, акушерского или психиатрического). У этих больных внезапная активация симпатической нервной системы или повышение уровня катехоламинов приводят к возникновению острого синдрома такоцубо как осложнения первичного состояния или его лечения [2].

Эпидемиология

В последние годы увеличение числа пациентов, направленных на коронароангиографию (КАГ) с подозрением на инфаркт миокарда, позволило лучше оценить истинную частоту кардиомиопатии такоцубо (КМТ). В настоящее время распространённость КМТ составляет около 1 – 3% от общего числа пациентов и 5 – 6% среди женщин, которые госпитализируются с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) [3,4].

Международный регистр такоцубо (www.takotsubo-registry.com) был основан Университетской клиникой Цюриха при сотрудничестве с 25 сердечно-сосудистыми центрами в девяти странах, таких как Австрия, Финляндия, Франция, Германия, Италия, Польша, Швейцария, Великобритания и США. На основании диагности-

ческих критерий Мейо в период с 1998 – 2014 гг. в регистр было включено 1750 пациентов, из которых 89,8% были женщины 66 – 67 лет в периоде постменопаузы [5].

Пациенты с диагнозом КМТ, вошедшие в этот регистр в период с 2011 по 2017 гг., stratифицированы по возрасту (молодые пациенты — ≤50 лет, средний возраст — от 51 до 74 лет, пожилые — ≥75 лет). Из 2098 пациентов с КМТ 242 (11,5%) были в возрасте ≤50 лет, 1194 (56,9%) — от 51 до 74 лет и 662 (31,6%) — ≥75 лет. У молодых пациентов кардиогенный шок развивался чаще по сравнению с пациентами средней и пожилой возрастных категорий (15,3%, 9,1% и 8,1% соответственно, $p = 0,004$), и они имели более высокую внутрибольничную летальность (6,6%, 3,6% и 5,1% соответственно, $p = 0,07$) [6].

В целом, во всех крупных когортных исследованиях смертность была выше у пациентов мужского пола по сравнению с женщинами (8,4 и 3,6% соответственно, $p < 0,0001$), что, возможно, отражает более высокую частоту сопутствующих тяжёлых заболеваний и вторичного генеза КМТ (у женщин и мужчин — в 36,6 и 26,8% случаев соответственно, $p < 0,0001$) [7,2].

На сегодняшний день актуальным остаётся вопрос о распространённости кардиомиопатии такоцубо в период пандемии COVID-19. Коронавирусная инфекция оказала сильное социальное и экономическое влияние на все страны мира, в связи с чем постоянный стресс мог спровоцировать увеличение случаев КМТ. Ретроспективное когортное исследование выполнялось по данным катетеризационных лабораторий двух госпиталей Кливлендской клиники. В исследование включено 1914 пациентов с острым коронарным синдромом, среди них 1656 пациентов (средний возраст — 67 лет) госпитализированы в период до пандемии COVID-19 (390 пациентов — в марте-апреле 2018 г., 309 пациентов — в январе-феврале 2019 г., 679 пациентов — в марте-апреле 2019 г., 278 пациентов — в январе-феврале 2020 г.) и 258 пациентов (средний возраст — 67 лет), поступивших в стационар в период пандемии COVID-19 (то есть с марта по апрель 2020 г.).

Все пациенты во время пандемии имели отрицательные результаты теста полимеразной цепной реакции на COVID-19. По результатам исследования наблюдалось значительное увеличение частоты развития стрессовой кардиомиопатии в период COVID-19, в общей сложности зарегистрировано 20 случаев стрессовой кардиомиопатии (доля заболеваемости — 7,8%), по сравнению с периодом до пандемии, когда КМТ диагностирована у 5 – 12 пациентов (1,5 – 1,8%) [8].

Международные диагностические критерии синдрома такоцубо (InterTAK Diagnostic Criteria, Ghadri JR et al. EurHeart J. (2018) [9])

1. Транзиторные признаки дисфункции левого желудочка (дискинезия, гипокинезия или акинезия), проявляющиеся как баллонирование верхушки левого желудочка или нарушение движения стенок (среднежелудочковые, базальные или фокальные). Возможно вовлечение правого желудочка. Возможны все типы нарушений движений стенок одновременно. Региональное нарушение движения стенок обычно выходит за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии, реже находится в пределах одной коронарной артерии.

2. Предшествующий физический, эмоциональный или комбинированный триггер (однако это необязательно).

3. Неврологические нарушения (ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака

или судороги, субарахноидальное кровоизлияние) и феохромоцитомы могут быть триггерами.

4. Вновь развившиеся изменения ЭКГ (депрессия сегмента ST, элевация сегмента ST, инверсия зубца Т и удлинение QTс).

5. Уровни кардиоспецифических маркеров (тропонин и креатинкиназа) умеренно повышены; типично существенное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.

6. Обструктивное поражение коронарного русла не исключает синдром такоцубо.

7. Отсутствие признаков инфекционного миокардита (для исключения миокардита необходима магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца).

8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

В целом, изменения на электрокардиограмме у пациентов с синдромом такоцубо аналогичны характерным для лиц с ОКС, напоминая «динамику» инфаркта миокарда.

Таблица 1

Шкала стратификации риска синдрома такоцубо InterTAK

Критерии	Баллы
Женский пол	25
Эмоциональный стресс	24
Физический стресс	13
Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12
Психические нарушения	11
Неврологические нарушения	9
Удлинение интервала QT	6

Таблица 2

Анатомические варианты синдрома такоцубо

Варианты	Предполагаемая распространённость
Типичный (апикальный) вариант — вовлечение верхушечных и средних сегментов левого желудочка, при котором зоны нарушения сокращения миокарда не соответствуют бассейну кровоснабжения какой-либо определенной коронарной артерии.	75 – 80%
Атипичный вариант («щадящий верхушку вариант», средне-желудочковый), когда верхушка левого желудочка не затронута, а вовлекаются только его средние сегменты.	10 – 15%
Базальный (инвертированный) вариант	5%
Поражение обоих желудочков	Менее 0,5%

Согласно регистру InterTAK, элевация сегмента ST была выявлена у 44% лиц с подтвержденным синдромом такоубо, депрессия сегмента ST — у 8%, инверсия зубца Т — у 41%, блокада левой ножки пучка Гиса — у 5% пациентов.

Пациентам с элевацией сегмента ST необходимо выполнить экстренную коронарографию с левой вентрикулографией, чтобы исключить острый инфаркт миокарда. Для пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST можно рассмотреть диагностическую шкалу InterTAK.

При расчёте InterTAKScore ≤ 70 баллов указывает на низкую или промежуточную вероятность синдрома такоубо, InterTAKScore ≥ 70

баллов — это высокая вероятность наличия кардиомиопатии такоубо.

Пациентам с низкой вероятностью следует рассмотреть возможность проведения КАГ с левой вентрикулографией, а пациентам с высоким баллом рекомендовано выполнение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). При отсутствии эффекта циркулярного баллонирования левого желудочка, показано проведение КАГ.

У стабильных пациентов с паттерном кругового баллонирования левого желудочка предпочтительным является проведение компьютерной томографии с ангиографией коронарных артерий с целью исключения ишемической болезни сердца.

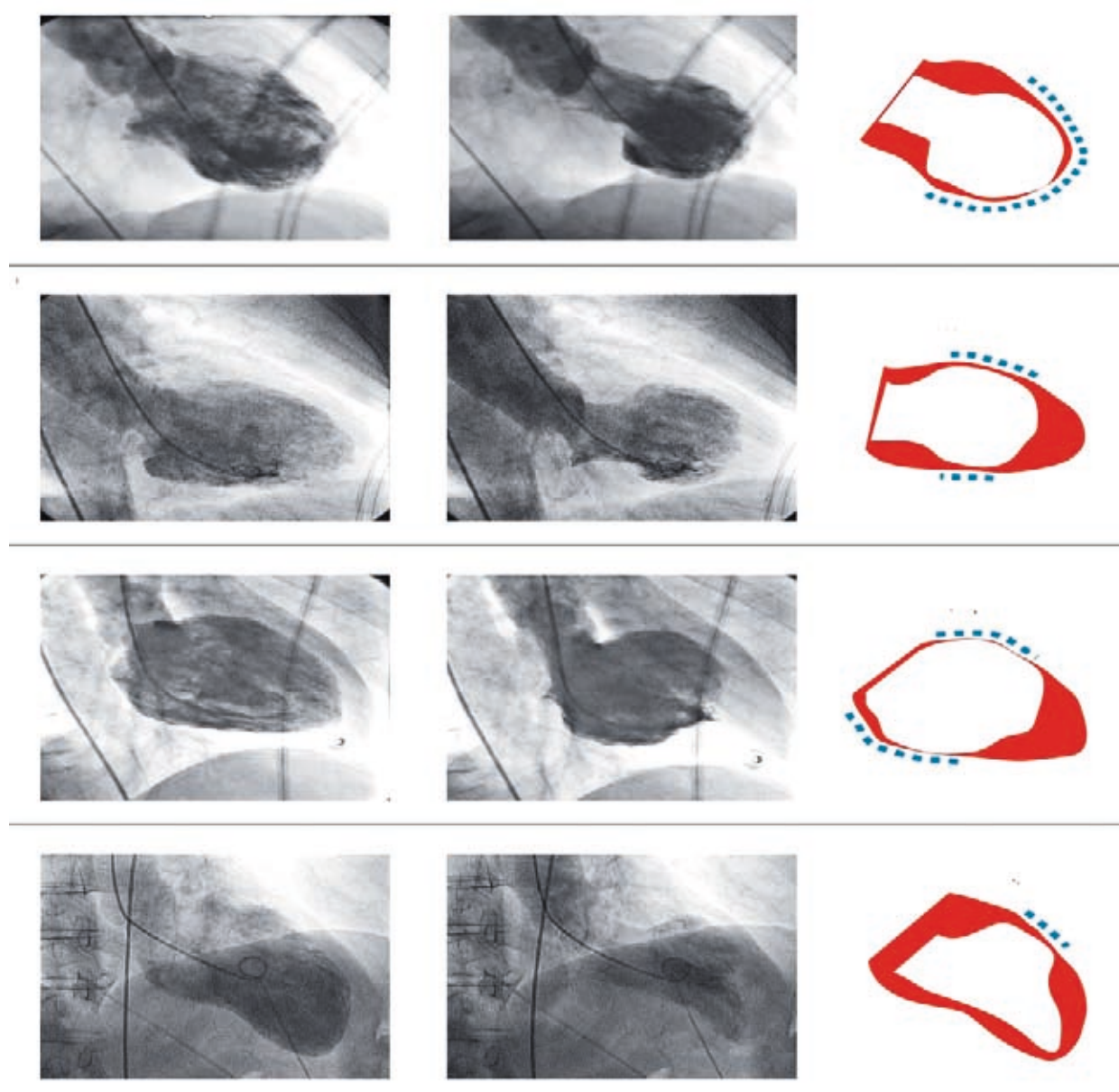


Рисунок 1. Четыре различных типа синдрома такоубо во время диастолы (левый столбец) и систолы (средний столбец). В правом столбце изображены диастола (красным) и систола (белым). Синими пунктирными линиями обозначена область аномалии движения стенки (переведено из Ghadri JR et al. EurHeart J., 2018).

Магнитно-резонансная томография сердца — метод, который обладает большей диагностической ценностью по сравнению с ЭхоКГ у пациентов с подозрением на поражение правого желудочка [9,10].

Выполнение ЭхоКГ с использованием цветового и тканевого доплеровского исследования должно быть одним из первых неинвазивных методов, который применяется для подтверждения предполагаемого диагноза КМТ. С помощью трансторакальной ЭхоКГ можно оценить морфологию и функцию левого желудочка, установить анатомический вариант кардиомиопатии, а также выявить такие осложнения, как митральная регургитация, обструкция выносящего тракта левого желудочка, образование тромба, вовлечение правого желудочка и разрыв сердца [2].

Для лиц молодого возраста с сопутствующими неврологическими расстройствами более характерны нетипичные формы синдрома такоцубо. У трети пациентов может присутствовать вовлечение в патологический процесс правого желудочка, что будет являться прогностически более неблагоприятным критерием [11,12].

Патофизиология

В настоящее время нет единого мнения относительно механизмов возникновения кардиомиопатии такоцубо, но есть убедительные доказательства того, что симпатическая стимуляция играет центральную роль в её патогенезе. Прежде всего, это влияние катехоламинов и продуктов их окисления, которые

продуцируются в избыточном количестве у определенных групп лиц и оказывают токсическое влияние на миокард [13, 9, 14]. Катехоламины в концентрации выше физиологической стимулируют β -адренорецепторы кардиомиоцитов, что приводит к активации аденилатциклазы путём стимуляции синтеза Gs-белка. Далее АТФ преобразуется в цАМФ, активируется протеинкиназа, фосфорилирующая кальциевые каналы, что приводит к их открытию. Как следствие, в кардиомиоцитах повышается концентрация Ca^{2+} . Вследствие перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} происходит активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и Na^{+} - Ca^{2+} -обменных каналов, приводящих к ускорению окислительных процессов и накоплению активных форм кислорода, что может привести к некрозу кардиомиоцитов и их апоптозу через активацию каспазы и снижению способности клетки к сокращению [15].

Согласно существующей гипотезе, данная патология чаще возникает у женщин в климактерическом периоде, когда в крови значительно понижается уровень эстрогенов. Стресс стимулирует преждевременную экспрессию генов как в центральной нервной системе, так и в миокарде желудочков, что доказано на грызунах. Изменения в миокарде осуществляются за счёт активации α - и β -адренорецепторов. Эстрогены в свою очередь снижают патологическую экспрессию генов, тем самым уменьшая выраженность дисфункции верхушки желудочков у грызунов. Таким образом, эстрогены в ответ на резкий подъём уровня катехоламинов влияют на соотношение β_1 - β_2 -адрено-рецепторов, оказывая своё защитное действие за счёт увели-

Таблица 3

Внутригоспитальные осложнения (Ghadri JR et al. EurHeart J., 2018 [9])

Часто	Острая сердечная недостаточность (12 – 45%) Обструкция выносящего тракта левого желудочка (10 – 25%) Митральная регургитация (14 – 25%) Кардиогенный шок (6 – 20%)
Умеренно	Фибрилляция предсердий (5 – 15%) Тромб левого желудочка (2 – 8%) Остановка сердца (4 – 6%) АВ-блокада (~5%)
Редко	Тахикардия (2 – 5%) Брадикардия (2 – 5%) Желудочковая тахикардия «torsades-de-pointes» (2 – 5%) Смерть (1 – 4,5%) Желудочковая тахикардия/Фибрилляция желудочков (~3%) Острый дефект межжелудочковой перегородки (<1%)

чения количества комплексов $\beta 2$ -АР-Gi-белков и активности связанных с ними сигнальных систем. При гормональной дисфункции в постменопаузе этот защитный механизм не срабатывает и токсическое действие надфизиологической концентрации катехоламинов проявляется в области наибольшей плотности β -адренорецепторов — в апикальном отделе миокарда [16,17].

В последнее время большое внимание ученые уделяют оксидативному стрессу, наличию эндотелиальной дисфункции, спазму коронарных артерий, а также нарушениям микроциркуляторного русла как факторам, способствующим развитию синдрома такоубо [17-21].

Согласно консенсусу по синдрому такоубо 2018 г., подтвердились данные о том, что важную роль в этой патологии играет состояние эндотелия. Известно, что тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) снижен у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на снижение выброса NO эндотелием при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST. При синдроме такоубо этот показатель становится отрицательным: в ответ на напряжение сдвига происходит не вазодилатация, как в норме, а, напротив, вазоконстрикция. Таким образом, выраженная эндотелиальная дисфункция приводит к снижению коронарного резерва, что в целом и ведет к нарушению сократимости сердца [22].

Также в данном консенсусе обсуждается ещё один патофизиологический механизм — активация путей сохранения жизнеспособности миокарда.

Выраженные нарушения сократительной способности, наблюдаемые при синдроме такоубо, являются временными. Это позволяет предположить, что таким образом гиббернация миокарда может действовать как защитный механизм для сохранения жизнеспособности миокарда. Первый способ связан с адренорецепторами: супрафизиологические уровни адреналина вызывают переключение $\beta 2$ -адренорецептора с Gs на Gi, вызывая тем самым отрицательный инотропный ответ, который ограничивает степень острого повреждения миокарда в ответ на выброс катехоламинов.

Второй механизм представлен временной активацией фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы B, которые, как было обнаружено, временно активируются во время острой фазы синдрома такоубо. Эти ферменты имеют решающее значение для постнатального сердечного роста и коронарного ангиогенеза. Кроме того, их нижележащие мишени (особенно механистическая мишень рапамицина (mTOR) и ки-

назы гликогенсинтазы 3 (GSK3)), являются хорошо известными регуляторами метаболизма, пролиферации и выживаемости клеток. Увеличение жизнеспособности клеток достигается с помощью различных механизмов, таких как прямое ингибирование апоптоза и проапоптотических факторов транскрипции, усиление антиапоптотических факторов транскрипции и клеточного метаболизма путём ингибирования GSK3.

Подавление функции миокарда является защитным механизмом, вызванным резким снижением перфузии, что подтверждается несколькими клиническими исследованиями, показывающими «обратное несоответствие перфузии и метаболизма», которое обычно наблюдается во время оглушения миокарда [22-24].

Осложнения

Длительное время синдром такоубо рассматривался как достаточно доброкачественное состояние, однако, когда были получены сведения о высоком риске неблагоприятных осложнений и даже возможности летального исхода у пациентов с синдромом такоубо, отношение к заболеванию изменилось. Частота развития острой сердечной недостаточности различной степени тяжести, а также летального исхода у лиц с данной нозологией зачастую сопоставимы с таковой у пациентов с острым коронарным синдромом.

В 10 – 20% случаев синдрома такоубо возможна выраженная гемодинамическая нестабильность [25]. При этом очень важно знать ведущий механизм, так как гипотония может развиваться в остром периоде синдрома такоубо вследствие систолической дисфункции и динамической обструкции выносящего тракта левого желудочка, вторичной митральной регургитации, а также при сочетании этих факторов [26].

Все рекомендации по ведению больных синдромом такоубо имеют класс доказательности C и основаны на клиническом опыте врачей и мнении экспертов в связи с тем, что в настоящее время нет рандомизированных клинических исследований пациентов с данной патологией.

Из медикаментозной терапии будет оправдано назначение β -адреноблокаторов (при отсутствии противопоказаний к их назначению), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов с целью восстановления функции левого желудочка, диуретиков и нитратов при наличии показаний (развитие острой сердечной недостаточности). В настоящее время открытым остается вопрос назначения антикоагулянтных препаратов. Учитывая высокую ве-

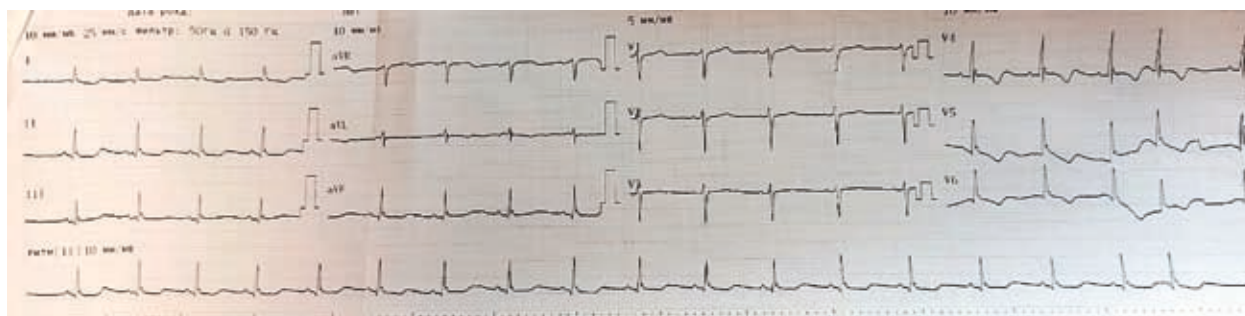


Рисунок 2. Электрокардиограмма при поступлении.

роятность тромбообразования в полости левого желудочка, данная проблема должна решаться индивидуально [27].

У пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка возможно использование инотропных средств и внутриаортальной контрпульсации. Напротив, для больных с гемодинамически значимой обструкцией выносящего тракта левого желудочка может быть оправдано дозированное введение жидкости (в отсутствие отека легких) и β -адреноблокаторов для увеличения времени диастолического наполнения левого желудочка и его конечного диастолического объема [28,29].

Клинический случай

В региональный сердечно-сосудистый центр доставлена женщина 73 лет с жалобами на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в шею, чувство нехватки воздуха, выраженную слабость, продолжительностью около двух часов.

Из анамнеза известно, что уровень артериального давления (АД) ранее не контролиро-

вала, ангинозные боли не беспокоили, физическую нагрузку переносила удовлетворительно, регулярную медикаментозную терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний не получает.

За несколько дней до госпитализации пациентка перенесла сильный психоэмоциональный стресс. В день поступления отмечает появление дискомфорта за грудиной, сопровождающегося одышкой, выраженной слабостью. На догоспитальном этапе бригадой скорой медицинской помощи на ЭКГ зарегистрированы ишемические изменения нижне-боковой стенки левого желудочка. На момент осмотра АД — 80/40 мм рт.ст., пульс — 74 уд/мин. В экстренном порядке транспортирована в сосудистый центр для проведения коронароангиографии.

Объективный статус: Состояние пациентки тяжёлое. Телосложение — нормостеническое, вес — 72 кг, рост — 172 см. В сознании, контакту доступна. Кожные покровы — бледные, прохладные на ощупь. Тоны сердца приглушены, определяется систолический шум в т.Боткина-Эрба с иррадиацией на сосуды шеи. АД — 96/65

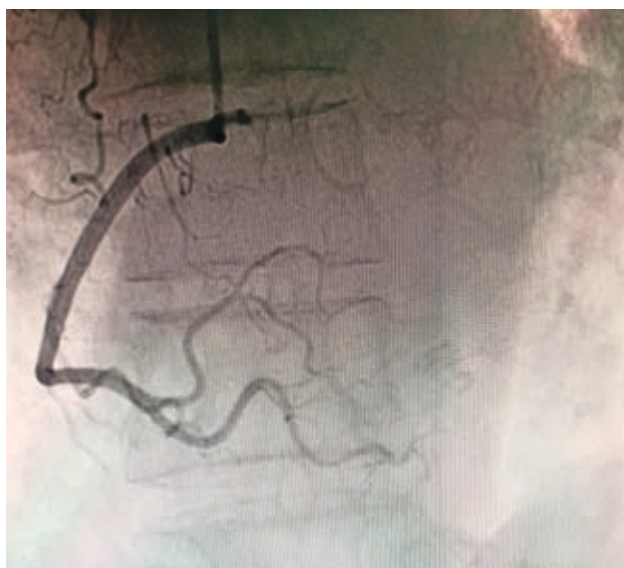


Рисунок 3. Ангиография. Бассейн правой и левой коронарной артерий.

Таблица 5

Временной интервал	День поступления	Через восемь часов с момента поступления	На четвёртые сутки
КФК	164 Ед/л	242 Ед/л	42 Ед/л
КФК-МВ	27,6 Ед/л	49,1 Ед/л	8,0 Ед/л
Тропонин	5,58 нг/мл	9,74 нг/мл	0,232 нг/мл

мм рт.ст. В лёгких дыхание ослабленное, единичные влажные хрипы в нижних отделах, ЧДД — 19 в мин. Сатурация на воздухе — 88%, на инсультации кислорода — 92%. В условиях приемного отделения введен фуросемид 40 мг внутривенно. Патологии со стороны органов брюшной полости, мочевыделительной системы не выявлено.

Из анамнеза жизни установлено, что пациентка перенесла тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы, принимает регулярно эутирокс 75 мкг в сутки. Наблюдается у эндокринолога по месту жительства с диагнозом «Послеоперационный гипотиреоз, средней степени тяжести, компенсированный». Наследственный анамнез не отягощён, вредные привычки, другие сопутствующие заболевания отрицает.

На ЭКГ при поступлении — ритм синусовый, ЧСС — 76 в мин., нарушение внутрижелудочковой проводимости, депрессия сегмента ST с инверсией зубца «Т» в отведениях I, II, V4 – V6 (рис.2).

Согласно шкале стратификации риска синдрома такоцубо InterTAK, набрано 49 баллов (психоэмоциональный стресс, женский пол), в связи с чем для оценки состояния коронарного русла в день поступления пациентке была выполнена коронароангиография, по результатам которой данных об атеросклеротическом

поражении коронарных артерий не получено (рис. 3.)

При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки интерстициального отека лёгких.

При проведении эхокардиографии установлены признаки баллонирования левого желудочка, в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ) регистрируется ускоренный систолический поток с максимальным градиентом давления около 60 – 70 мм рт.ст., регистрируется митрально-септальный контакт в диастолу.

Межжелудочковая перегородка (МЖП) неравномерно утолщена, в базальном сегменте — 14 – 15мм. Конечного-диастолический размер левого желудочка — 48 мм. Фракция выброса левого желудочка — 47% (рис. 4).

Обструкция выносящего тракта левого желудочка является следствием гиперкинезии базальных отделов левого желудочка при классическом апикальном варианте синдрома такоцубо. Предрасполагающими факторами могут быть маленькая полость левого желудочка и сигмовидная межжелудочковая перегородка, которые нередко встречаются у женщин в постменопаузальном периоде. Эхокардиографические признаки повышения внутрижелудочкового градиента давления (≥ 25 мм рт. ст.) имеют большое клиническое значение для ведения та-

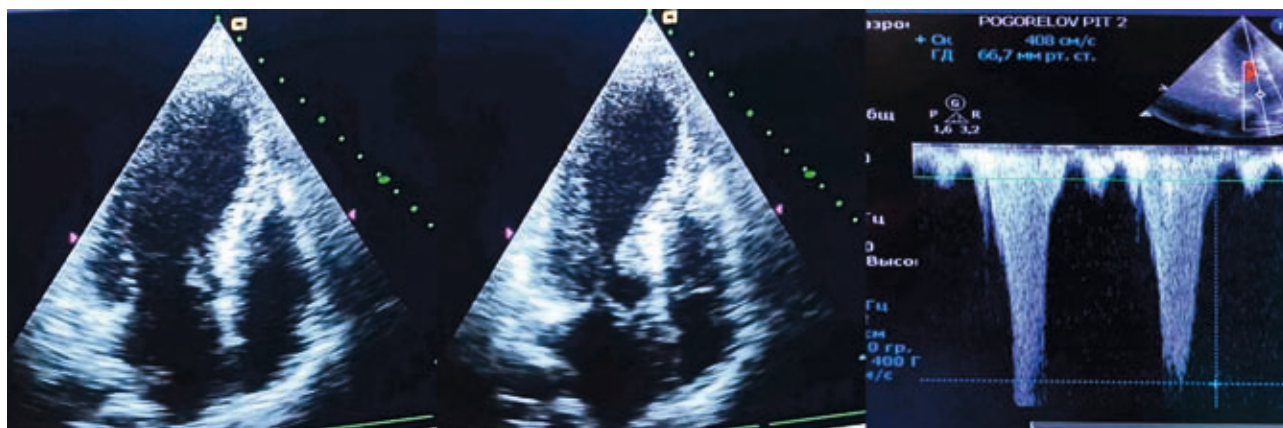


Рисунок 4. ЭхоКГ в первый день госпитализации. Верхушечный доступ, четырехкамерная позиция. Слева направо изображены диастола и систола левого желудочка, постоянно-волновая доплерография в ВТЛЖ.

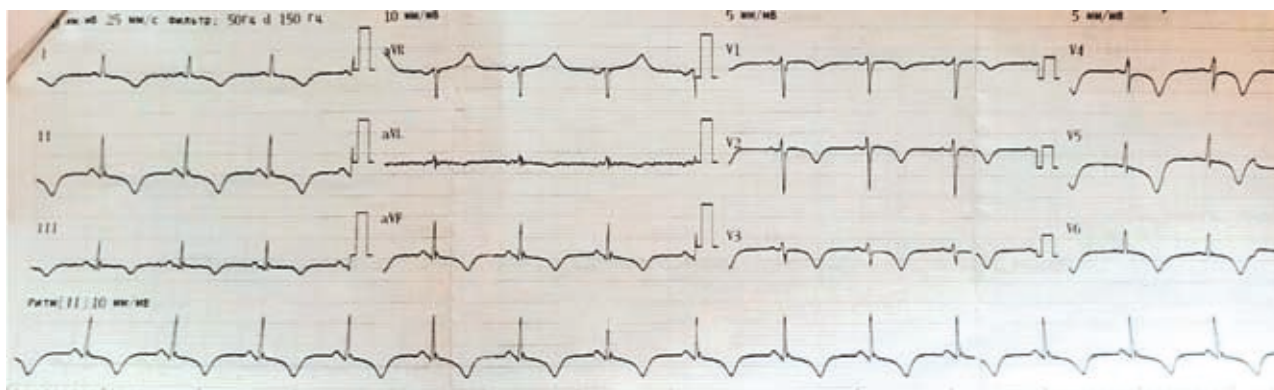


Рисунок 5. ЭКГ на третьи сутки с момента госпитализации. Удлинение интервала QTc (530 мсек).

ких пациентов, особенно для больных с острой систолической сердечной недостаточностью [28,29]. Описаны жизнеугрожающие аритмии и фатальные разрывы свободной стенки левого желудочка у больных синдромом такоубо с динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка [30,31]. Выраженность обструкции варьируется и зависит от условий преднагрузки, нередко обструкция выносящего тракта левого желудочка ассоциирована с передним систолическим движением створок митрального клапана и функциональной митральной регургитацией [26].

В лабораторной диагностике — коагулограмма, биохимический и общий анализы крови без значимых изменений, уровень гормонов щитовидной железы в норме.

Закономерным является умеренное повышение кардиоспецифических ферментов с полной нормализацией показателей на четвертые сутки заболевания (табл. 5).

Учитывая клинику сердечной недостаточности, осложнившейся интерстициальным отеком легких, в течение трёх дней пациентка находилась под наблюдением в палате интен-

сивной терапии отделения неотложной кардиологии.

На фоне проводимой медикаментозной терапии (инфузия фуросемида с последующим переходом на торасемид (5 мг), спиронолактон (50 мг), бисопролол (1,25 мг), ацетилсалициловая кислота (75 мг), омепразол (20 мг), L-тироксин (75 мкг), эноксапарин (60 мг) два раза в сутки) состояние пациентки имело положительную динамику, явления сердечной недостаточности регрессировали.

При ЭхоКГ на пятые сутки пребывания в стационаре диагностировано восстановление сократимости миокарда ЛЖ. Фракция выброса — 55 – 56%, КДР ЛЖ — 43 мм, небольшой дискинез верхушечных сегментов ЛЖ. Скорость систолического потока в ВТЛЖ — в пределах нормы. МЖП — 14 – 15 мм. Толщина верхушечно-боковой и передне-верхушечной области левого желудочка — 12 мм (рис. 6).

Представлен клинический случай развития стрессовой кардиомиопатии, осложнившейся обструкцией выносящего тракта левого желудочка и сердечной недостаточностью. Диагноз стрессовой кардиомиопатии был установлен

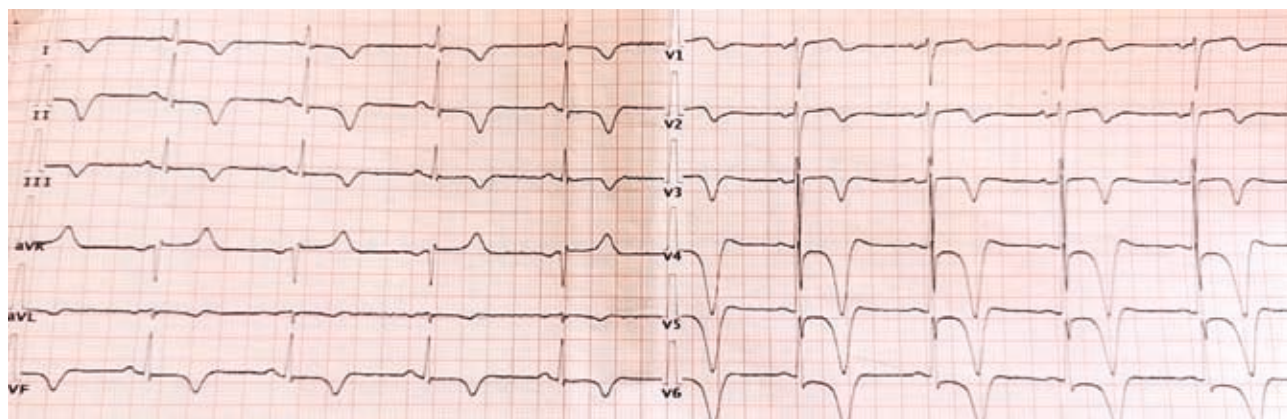


Рисунок 6. ЭКГ при выписке. Несмотря на клиническое улучшение, отмечается отрицательная динамика за счёт инверсии зубцов «Т» V1 – V6, I, II, III, aVF отведений.

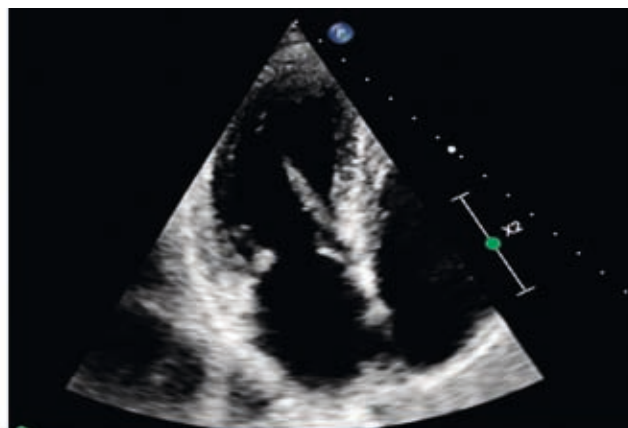
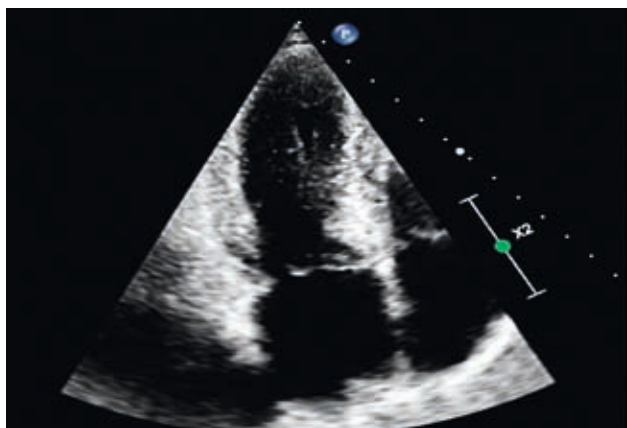


Рисунок 6. УЗИ сердца на пятые сутки от момента госпитализации. Верхушечный доступ, четырёхкамерная позиция. Представлены систола и диастола ЛЖ.

в соответствии с международными диагностическими критериями синдрома такоцубо (InterTAK Diagnostic Criteria) на основании сочетания таких признаков, как женский пол, период постменопаузы, преходящие признаки дисфункции ЛЖ, предшествующий эмоциональный триггер, динамические изменения на ЭКГ, умеренное повышение кардиоспецифических ферментов.

Заключение

На сегодняшний день кардиомиопатия такоцубо представляет довольно сложную проблему в плане диагностики и лечения таких

пациентов. Во-первых, это обусловлено разнообразием этиологических факторов и отсутствием достоверной теории патофизиологических механизмов, что в дальнейшем затрудняет проведение патогенетической терапии. Во-вторых, вероятнее всего, редкое выявление данного заболевания в практике обусловлено малой информированностью врачей о возможных клинических и диагностических проявлениях синдрома такоцубо, в связи с чем часть пациентов остается недообследованными.

Несмотря на предполагаемую доброкачественность течения заболевания, не стоит забывать о возможных осложнениях, которые могут быть для пациента фатальными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sato H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm, in: K. Kodama, K. Haze, M. Hon (Eds.) *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagakuhyouronsha, Tokyo, Japan; 1990.
2. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27. DOI: 10.1002/ejhf.424.
3. Prasad A, Dargas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: An analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(3):343–8. DOI: 10.1002/ccd.23441
4. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART registry. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:282–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.162
5. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (Stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373:929–938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761.
6. Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, Kato K, Budnik M, Wischniewsky M, et al. Age-Related Variations in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(16):1869-1877. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.057. PMID: 32327096.
7. Brinjkij W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J*. 2012;164(2):215-21. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.010. PMID: 22877807.

8. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2014780. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14780. PMID: 32644140; PMCID: PMC7348683.
9. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2047–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077
10. Suspitsyna IN, Sukmanova IA. [Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Basics of diagnosis and treatment]. *Kardiologiya*. 2019;60(2):96–103. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2020.2.n521. PMID: 32345205.
11. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–286. DOI: 10.1001/jama.2011.992
12. Шилова А.С., Шмоткина А. О., Яфарова А. А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):598–604]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4598-604.....
13. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y et al. Evidence for Brain Activation in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2014;78:256–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-1276
14. Wittstein IS. Stress Cardiomyopathy: A Syndrome of Catecholamine Mediated Myocardial Stunning? *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012;32(5):847–57. DOI: 10.1007/s10571-012-9804-8
15. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract*. 2008;14(9):1137–49. doi: 10.4158/EP.14.9.1137. PMID: 19158054.
16. Пак Э.В. *Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо): учебное пособие для врачей*. — Казань, 2014. — 31 с.
17. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(1):22–9. doi: 10.1038/ncpcardio1066. PMID: 18094670.
18. Zhang Z, Jin S, Teng X, Duan X, Chen Y, Wu Y. Hydrogen sulfide attenuates cardiac injury in takotsubo cardiomyopathy by alleviating oxidative stress. *Nitric Oxide*. 2017; 67:10–25. DOI: 10.1016/j.niox.2017.04.010
19. Ghadri JR, Dougoud S, Maier W, Kaufmann PA, Gaemperli O, Prasad A et al. A PET/CT-follow-up imaging study to differentiate takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(1):207–9. DOI: 10.1007/s10554-013-0311-x
20. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidi A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Takotsubo Syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31(11):1319–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq039
21. Алехин М.Н. Синдром такоцубо: значение эхокардиографии. *Кардиология*. 2017;57(7):80–89. DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10009
22. Васильева Е.Ю. Синдром такоцубо – Консенсус 2018. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (4): 301–3. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-4-301-303
23. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol*. 2004;65(5):1313–22. doi: 10.1124/mol.65.5.1313. PMID: 15102960.
24. El Mahmoud R, Mansencal N, Pillière R, Leyer F, Abbou N, Michaud P, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *Am Heart J*. 2008;156(3):543–8. doi: 10.1016/j.ahj.2008.05.002. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18760139.
25. Shah B.N., Curzen N.P. Reversible systolic anterior motion of the mitral valve and left ventricular outflow tract obstruction in association with Takotsubo syndrome. *Echocardiography*. 2011;28 (8):921–924. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01446.x.
26. Kyuma M, Tsuchihashi K, Shinshi Y, Hase M, Nakata T, Ooiwa H, et al. Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (apical cardiomyopathy): three cases. *Circ J*. 2002;66(12):1181–4. doi: 10.1253/circj.66.1181. PMID: 12499630.
27. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
28. Citro R, Pontone G, Pace L, Zito C, Silverio A, Bossone E, et al. Contemporary Imaging in Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016;12(4):559–75. doi: 10.1016/j.hfc.2016.06.005. PMID: 27638026.
29. Chockalingam A., Xie G.Y., Dellsperger K.C. Echocardiography in stress cardiomyopathy and acute LVOT obstruction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26 (5):527–535. doi: 10.1007/s10554-010-9590-7
30. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(1):53–61. doi: 10.1016/j.euje.2005.08.003.
31. Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, Barchielli A, Zampini L, Velluzzi S, et al. Natural history of tako-tsubo cardiomyopathy. *Chest*. 2011;139(4):887–892. doi: 10.1378/chest.10-1041.

Информация об авторах

Екатерина Константиновна Донец, кардиолог отделения экстренной кардиологии № 2, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5588-0768.

Алим Муратович Намитоков, к.м.н., заведующий отделением экстренной кардиологии № 2, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5866-506X.

София Владимировна Кручинова, кардиолог кардиологического отделения № 1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7538-0437.

Елена Дмитриевна Космачева, д.м.н., проф., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID ID: 000-0001-8600-0199.

Information about the authors

Ekaterina K. Donets, cardiologist of the Department of Emergency Cardiology № 2, S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia, ORCID ID: 0000-0002-5588-0768.

Alim M. Namitokov, PhD, Head of the Department of Emergency Cardiology № 2, S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia, ORCID ID: 0000-0002-5866-506X.

Sofia V. Kruchinova, cardiologist of the Department of Emergency Cardiology № 1, S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7538-0437.

Helen D. Kosmacheva, M.D, Deputy Chief Physician for Medical Care, S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 000-0001-8600-0199.

Получено / Received: 13.05.2021

Принято к печати / Accepted: 29.07.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-106-111

ВТОРИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

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

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

Представлен клинический случай развития у пациента вторичного билиарного цирроза печени вследствие длительного внепеченочного холестаза, обусловленного желчнокаменной болезнью и наличием холедохолитиаза, что наблюдается редко. В статье дана характеристика вторичного билиарного цирроза печени. Рассмотрено течение болезни, проанализированы данные лабораторно-инструментальных исследований, проведенных в различных клиниках.

Ключевые слова: вторичный билиарный цирроз печени, холестаз, желчно-каменная болезнь, холедохолитиаз, диагностика, лечение

Для цитирования: Стаценко И.Ю., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н., Свириденко О.Ю., Родионова И.В., Свириденко А.О. Вторичный билиарный цирроз печени: случай из клинической практики. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):106-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-106-111

Контактное лицо: Роман Геннадиевич Мязин; naclo@mail.ru

SECONDARY BILIARY CIRRHOSIS OF THE LIVER: CASE FROM CLINICAL PRACTICE

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

Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia

Presents a clinical case of a patient developing secondary biliary cirrhosis due to prolonged extrahepatic cholestasis caused by cholelithiasis and the presence of choledocholithiasis, which is rare. The article describes the characteristics of secondary biliary cirrhosis of the liver. The course of the disease is considered, the data of laboratory and instrumental studies carried out on the patient in various clinics are analyzed.

Key words: secondary biliary cirrhosis, cholestasis, cholelithiasis, choledocholithiasis, diagnosis, treatment

For citation: Statsenko I.Yu., Myazin R.G., Emelyanov D.N., Sviridenko O.Yu., Rodionova I.V., Sviridenko A.O. Secondary biliary cirrhosis of the liver: case from clinical practice. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(3):106-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-106-111

Corresponding author: Roman G. Myazin; naclo@mail.ru

Введение

Различные этиологические факторы и сложность патогенеза заболеваний гепатобилиарной системы нередко создают трудности в диагностике и лечении пациентов с данной патологией. Наиболее часто практические врачи сталкиваются с метаболическими заболеваниями печени (неалкогольная жировая болезнь печени), хроническими вирусными гепатитами В и С, токсическим поражением (алкогольная болезнь печени), аутоиммунными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз), лекарственными поражениями печени, а также заболеваниями билиарного тракта (желчнокаменная болезнь, холецистит) [1].

Цирроз печени (ЦП) относится к группе хронических прогрессирующих заболеваний печени различной этиологии. В основе ЦП лежит поражение паренхиматозной и интерстициальной тканей печени с гибелью гепатоцитов, диффузным разрастанием соединительной ткани и нарушением архитектоники органа. При поражении клеток печени развиваются внутريدольковый некроз и фиброз. Фиброзные тяжи и воспалительные инфильтраты распространяются внутри долек вдоль холангиол (желчных капилляров). В результате прогрессирования ЦП в ткани печени образуются структурно-аномальные регенераторные узлы, развиваются синдромы цитолиза, холестаза, портальной гипертензии, гиперспленизм [2].

В клинической практике ЦП встречаются часто. Они занимают лидирующее место в структуре причин смерти от болезней органов пищеварения, уступая лишь онкологическим заболеваниям ЖКТ. Среди причин ЦП лидируют алкогольная болезнь печени и вирусные гепатиты (В, С) [1;3]. К реже встречающимся причинам ЦП относятся состояния, связанные с окклюзионными процессами в системе воротной вены (флебопортальный цирроз), болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона), а также нарушения желчеотделения [4].

Вторичный билиарный ЦП — это цирроз печени, который формируется вследствие длительной частичной или полной обструкции общего желчного протока или основных его ветвей. Шифр вторичного билиарного цирроза печени в МКБ — 10: K74.4.

Наиболее частой причиной развития вторичного билиарного ЦП считают первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Вторичный билиарный ЦП также часто развивается в результате длительного внепеченочного холестаза, обусловленного желчнокаменной болезнью или обструкцией желчных ходов послеоперационным рубцом, доброкачественными опухолями, а также при кистах холедоха и лимфогранулематозе [5].

Патогенетическими звеньями развития вторичного билиарного ЦП являются холестаз, перилубулярный фиброз, цирроз.

Эпидемиология вторичного билиарного ЦП неизвестна. Распространённость редкая.

Скорость развития вторичного билиарного ЦП напрямую зависит от выраженности обструкции. При механической обструкции желчевыводящих путей формируется желчная гипертензия, вследствие чего компоненты желчи поступают в перидуктальные пространства. Ликвидация причины холестаза зачастую способствует обратному развитию процесса. Обычно вторичный билиарный ЦП формируется в течение года. Врождённые дефекты внепеченочных желчных путей (атрезия, гипоплазия, муковисцидоз) — наиболее частые причины вторичного билиарного ЦП у детей младшего возраста. Опухолевые процессы, вызывающие стаз желчи, редко являются причиной вторичного билиарного ЦП, поскольку в этом случае для его развития требуется несколько лет. Также к редким причинам вторичного билиарного ЦП относят кисту общего желчного протока [6].

Несмотря на различные этиологию и патогенез первичного и вторичного билиарного ЦП, их клиническая картина во многом схожа. Вторичному билиарному ЦП присущи болевой синдром и дискомфорт в верхних отделах живота, лихорадка, озноб, гепато- и спленомегалия, лейко-

цитоз, слабость. Синдром холестаза клинически проявляется кожным зудом (зачастую мучительным), выраженной желтухой, гипербилирубинемией, повышением уровня общего холестерина, щелочной фосфатазы, желчных кислот. Развитие холангита проявляется болями в правом верхнем квадранте живота и лихорадкой. Болевой синдром может быть обусловлен желчной коликой. При прогрессировании вторичного билиарного ЦП развиваются признаки портальной гипертензии и печёчно-клеточной недостаточности.

В группе риска развития вторичного ЦП находятся больные, перенёвшие в прошлом оперативные вмешательства на гепатобилиарной системе. Наиболее часто — холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. Также пациенты могли быть ранее оперированы по поводу доброкачественных опухолей поджелудочной железы [7]. Поэтому в диагностике вторичного билиарного ЦП очень важным компонентом является сбор анамнеза.

Основными причинами смерти больных с вторичным билиарным ЦП являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также развитие печеночной комы.

В диагностике вторичного билиарного ЦП важная роль отводится инструментальным методам диагностики, в число которых входят следующие:

1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП). Диагностическая точность составляет около 85% (наименьшую значимость ультразвуковые данные имеют на ранних стадиях заболевания).

2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), которая позволяет выявить причину обструкции желчных протоков.

3. Гистологическое исследование биоптата печени, которое позволяет установить выраженность фиброза и цирроза печени по индексу Knodell [1;2].

Лабораторная диагностика вторичного билиарного ЦП включает следующее:

1. Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровня прямого билирубина (почти у всех больных) — главный лабораторный признак холестаза.

2. Умеренно повышенную активность аминотрансфераз (от 1,5 до 5 раз). Нарастание активности аминотрансфераз (более чем в 5 раз) и лейкоцитоз являются проявлениями холангита.

3. Изменения липидного спектра типичны как для первичного, так и вторичного билиарного ЦП.

4. Нарушение всасывания жиров характеризуется стеатореей.

5. Снижение количества альбумина, повышение уровня общего холестерина и удлинение протромбинового времени, что характеризует снижение синтетической функции печени. При прогрессировании процесса наблюдается тромбocyтopenия.

Дифференциальную диагностику вторичного билиарного ЦП проводят с циррозами печени другой этиологии, выявляя этиологические причины лабораторными тестами (инфекция, алкоголь, токсические вещества, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, нарушение обмена меди, железа, дефицит альфа-1-антирипсина).

Дифференциальная диагностика с фиброзом печени и холангитом проводится в основном на основании биопсии.

Дифференциальная диагностика с холестазом другой этиологии без цирроза проводится на основании комплекса инструментальных и лабораторных исследований.

Следует также дифференцировать вторичный билиарный ЦП с портальным циррозом изучением биоптата, динамикой нарастания маркеров холестаза и цитолиза (ЩФ/АЛТ).

Эпизоды гемолиза требуют исключения гемолитических анемий.

Осложнения вторичного билиарного ЦП — портальная гипертензия и её последствия (варикозное расширение вен пищевода и желудка, асцит, спленомегалия, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, печеночно-почечный синдром), коагулопатия, гепатоцеллюлярная карцинома.

Прогноз при сохранении обструкции желчных путей неблагоприятный. В среднем, продолжительность жизни больных составляет 4 года.

Принципы лечения вторичного билиарного ЦП:

1. Диета (строгое соблюдение стола №5), изменение образа жизни.

2. Восстановление пассажа желчи в результате эндоскопического или лапаротомического хирургического вмешательства. Относится к этиотропной терапии. Декомпрессия желчных путей даже при сформированном циррозе увеличивает продолжительность жизни больных.

3. Консервативная терапия может быть патогенетической и симптоматической. Она направлена, в основном, на предупреждение и лечение бактериального холангита.

Симптоматическое лечение осуществляется по принципам лечения первичного билиарного цирроза печени (K74.3).

При развитии осложнений целесообразна трансплантация печени.

Фармакотерапия вторичного билиарного ЦП [8-10]:

Патогенетическая терапия: Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 13 – 15 мг на 1 кг массы тела в сутки на постоянной основе.

Иммуносупрессивная терапия: будесонид 9 мг/сутки. Глюкокортикостероиды улучшают течение основного заболевания, однако не рекомендуются для длительной монотерапии в связи с риском развития остеопороза и других проявлений лечения стероидами.

Комбинированная терапия: УДХК + будесонид, УДХК + метотрексат + колхицин.

Симптоматическая терапия воздействует на основной клинический симптом холестаза (кожный зуд).

Первая линия: УДХК, холестирамин до 6 – 8 г/сут. в два приема, курсом от 14 дней. Другие лекарственные средства должны быть приняты за 1 час до приема холестирамина или через 2 – 4 часа после его приема.

Вторая линия: налоксон, налтрексон, ондансетрон; антигистаминные; антидепрессант сертралин (50 – 100 мг однократно в день).

Третья линия: рифампицин 150 – 300 мг два раза в день (до 10 мг/кг массы тела в сутки).

Четвертая линия: плазмаферез 3 раза в неделю, далее — 1 раз в неделю; трансплантация печени.

Ниже представлен клинический пример развития у пациента вторичного билиарного цирроза печени.

Клинический случай

Пациент А., 78 лет, поступил в ГБУЗ «Фроловская ЦРБ» 26.06.19 г. с приступом болей в правом подреберье схваткообразного характера. Данные эпизоды болей ранее уже беспокоили пациента. При осмотре цвет кожных покровов умеренно желтушный, склеры иктеричны. По данным лабораторных проб, при поступлении уровень общего билирубина — 506 мкмоль/л. Выполнено УЗИ ОБП, на котором выявлены признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы. В полости желчного пузыря визуализировано несколько мелких конкрементов диаметром 3 – 4 мм. Стенка желчного пузыря утолщена до 4,5 мм. Выставлен диагноз: «Желчно-каменная болезнь. Острый калькулезный холецистит. Холедохолитиаз. Механическая желтуха».

27.06.2019 г. пациент был прооперирован. Выполнена стандартная верхне-срединная лапаротомия. При ревизии — желчный пузырь размером 8 × 4 см в спайках, напряжён, стенка его утолщена. Холедох расширен до 1,8 мм на всём протяжении, пальпаторно в дистальном его отделе определялись мелкие конкременты. Патологии других органов не обнаружено. В

ходе операции выполнены холецистэктомия, холедохолитотомия. Из дистального отдела холедоха удалено три конкремента размерами 3 × 2 мм. Проведено дренирование холедоха по Керу. Проведены санация и дренирование брюшной полости.

Послеоперационный период сначала протекал удовлетворительно. Пациент был выписан домой со снижением уровня общего билирубина в 5 раз, до 102 мкмоль/л. Дренаж холедоха по Керу пациент удалил самостоятельно на 14 сутки после операции, 10.07.2019 г. Однако с 20.07.2019 г. вновь было отмечено нарастание желтухи, появились боли в правом подреберье. Пациент обратился в приемный покой хирургического отделения и был повторно госпитализирован в ГБУЗ «Фроловская ЦРБ» 24.07.2019 г. На повторном УЗИ ОБП от 30.07.2019 г. – умеренное увеличение печени за счет левой доли, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, очагового образования печени – биллицеле? гематома?

Общий анализ крови от 31.07.2019 г.: эритроциты — $3,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 94 г/л, лейкоциты — $7,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 218×10^9 /л, СОЭ — 40 мм/час. Печеночные пробы от 31.07.2019 г.: общий билирубин — 600 мкмоль/л, прямой билирубин — 255 мкмоль/л, альфа-амилаза — 33 Ед, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 40,4 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 40,2 Ед/л, креатинин — 119 мкмоль/л, мочевины — 9,9 мкмоль/л, общий белок — 49,8 г/л, глюкоза крови — 4,6 мммоль/л.

В условиях хирургического отделения ГБУЗ «Фроловская ЦРБ» с 24.07.2019 г. по 02.08.2019 г. (в течение 9 дней) было проведено лечение: инфузионная терапия — 2600 мл внутривенно капельно, гептрал — по 500 мг внутривенно, реамберин — по 500 мл внутривенно капельно, спазмолитики, амоксилав — 1,2 г × 3 раза в день в/венно капельно.

Однако в связи с нарастанием желтухи, несмотря на проводимую консервативную терапию, пациент нуждался в оперативном лечении в условиях стационара III уровня.

02.08.2019 г. пациент был госпитализирован в хирургическое отделение Клиники №1 ВолгГМУ, где находился на обследовании и лечении по 26.08.2019 г.

Проведены следующие исследования.

02.08.2020 г. — эзофагогастродуоденоскопия и дуоденоскопия. Заключение: деформация пищевода. Эндоскопические признаки поверхностного рефлюкс-эзофагита, смешанного гастрита, фолликулярного дуоденита. Деформация антрального отдела желудка и луковицы 12 п.к. Язвы луковицы 12 п.к. Папиллит.

УЗИ ОБП (02.08.2020 г. и 20.08.2020 г.). Заключение: диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Асцит.

05.08.2019 г. проведена эндоскопическая ретроградная холангиография (РХГ) с назобилиарным дренированием. Проведена канюляция большого дуоденального сосочка на глубину до 80 мм по струне-проводнику. На РХГ: тень холедоха 7 мм в диаметре, однородная, долевые протоки не расширены. Заключение: данных о механической желтухе, билиарной гипертензии, холедохолитиазе, ятрогенной травме холедоха не выявлено.

Общий анализ крови от 18.08.2019 г.: эритроциты — $3,48 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 103 г/л, лейкоциты — $8,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 160×10^9 /л, СОЭ — 40 мм/час.

Печеночные пробы от 18.08.2019 г.: общий билирубин — 452,5 мкмоль/л, прямая фракция — 204,2 мкмоль/л, непрямая — 248,3 мкмоль/л, альфа-амилаза — 33 Ед, АЛТ — 43,1 Ед/л, АСТ — 96,0 Ед/л, креатинин — 165,6 мммоль/л, мочевины — 5,9 мммоль/л, ЩФ — 147,4 Ед/л, общий белок — 40,2, глюкоза крови — 4,9 мммоль/л.

Коагулограмма от 15.08.2019 г.: протромбиновое время — 11,7, фибриноген — 1,0, фибриноген В — отр.

В Клинике №1 ВолгГМУ пациенту проведено лечение: инфузионная терапия, гепатопротекторы (гептрал, фосфоглив), цитофлавин, гепа-мерц, полисорб, дюфалак, витамины С, К, транексам, ингибиторы протонной помпы (омепразол), антациды (альмагель), диуретики (фуросемид).

Для дальнейшего лечения 26.08.2019 г. пациент был переведен в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «Волгоградская Областная Клиническая Больница №1», где продолжил лечение до 16.09.2020 г. Выписка из медицинской карты.

Проведенные анализы: 27.08.2019 г. АЛТ — 26,5 Ед/л, АСТ — 37,9 Ед/л. Билирубин общий — 540,5 мкмоль/л (норма — 5 – 21), билирубин прямой — 268,1 мкмоль/л (норма — менее 3,4), билирубин непрямой — 272,4 мкмоль/л. Глюкоза крови — 5 мммоль/л. Железо сыворотки крови — 14,1 мкмоль/л. Креатинин крови — 123 мкмоль/л. Мочевина — 5,5 мммоль/л. Общий белок — 44,7 г/л. Холестерин общий — 3,38 мммоль/л. Альбумин — 22 г/л (норма — 35 – 52). Альфа-амилаза общая — 53,6 ЕД/л (норма — 35 – 52). Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — 30,5 Ед/л. ЩФ — 251,5 Ед/л (норма — 30 – 120). Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 194,2 Ед/л. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) — положительно (норма — отрицательно). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 32,9 сек, МНО — 1,09 ед. Протромбиновое время — 15,3 сек. Тром-

биновое время — 24,8 сек. (норма — 14 – 20), Фибриноген — 1,3 г/л. Протромбин по Квику — 89,5%. Общий анализ крови: эритроциты — $3,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 94 г/л, гематокрит — 25,5%, тромбоциты — 154×10^9 /л, лейкоциты — $5,7 \times 10^9$ /л, базофилы — 0%, эозинофилы — 0%, нейтрофилы палочкоядерные — 9%, нейтрофилы сегментоядерные — 82%, лимфоциты — 6%, моноциты — 2%, плазматические клетки — 1%, СОЭ — 17 мм/час. Ретикулоциты — 6%. Копрологическое исследование: реакция на скрытую кровь в кале положительная. Общий анализ мочи: объем 60 мл, прозрачная, цвет насыщенно-желтый, относительная плотность — 1020 ед., — pH 5,0, белок — 0,32 г/л, глюкозы нет, кетоновых тел нет, эпителий плоский — единичные в п/з. 28.08.2019 г. Простат-специфический антиген (ПСА) общий в крови — 0,1 нг/мл. Антиген аденогенных раков СА 19-9 в крови — 0,1 Ед/мл.

02.09.2019 г. Билирубин общий — 389,6 мкмоль/л, билирубин прямой — 170,8 мкмоль/л, билирубин непрямой — 218,8 мкмоль/л.

06.09.2019 г. АЛТ — 24,4 Ед/л, АСТ — 35,2 Ед/л. Билирубин общий — 350,5 мкмоль/л, билирубин прямой — 159,7 мкмоль/л, билирубин непрямой — 190,8 мкмоль/л. Креатинин крови — 94,6 мкмоль/л. Мочевина — 5,4 ммоль/л. Общий белок — 39,6 г/л. Альбумин — 19,3 г/л. ГГТ — 37,3 Ед/л. ЩФ — 211,1 Ед/л. Холестерин общий — 4,21 ммоль/л. Общий анализ крови: эритроциты — $3,2 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 99 г/л, гематокрит — 26,4%, тромбоциты — 156×10^9 /л, лейкоциты — $5,5 \times 10^9$ /л, базофилы — 0%, эозинофилы — 1%, миелоциты — 1% (норма 0-0), нейтрофилы палочкоядерные — 9%, нейтрофилы сегментоядерные — 67%, лимфоциты — 16%, моноциты — 6%. СОЭ — 15 мм/час. РФМК — отрицательно. Тромбиновое время — 21,7 сек.

Рентгенография желудка: рентгенологические признаки гастрита, умеренной деформации луковицы 12 п.к. (рубцово-воспалительного генеза?). УЗИ ОБП: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, портальная гипертензия, асцит.

КТ ОБП: КТ-картина уменьшения размеров печени, асцита. Патологические изменения стенок холедоха (воспаление? образование?) Уплотнение брыжейки, жировой клетчатки гепатодуоденальной области. Следы жидкости в плевральной полости, Жировой гепатоз. Множественные кисты почек. Микролит правой почки.

После проведенного лечения состояние пациента улучшилось, значительно снизился уровень ЩФ, уровень общего билирубина и его фракций, уменьшился кожный зуд.

Выводы

Проведена демонстрация редко встречающегося в клинической практике примера развития вторичного билиарного цирроза печени вследствие длительного внепеченочного холестаза, обусловленного желчнокаменной болезнью и наличием холедохолитиаза. Если причина развития холестаза остается неизвестной и в анамнезе отсутствуют указания на токсическое или вирусное поражения паренхимы печени, практическому врачу необходимо проводить расширенный диагностический поиск для исключения возможной причины холестаза с применением лабораторных исследований, а также методов визуализации панкреато-билиарной области.

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

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding: the study did not have sponsorship.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Подымова С.Д. *Болезни печени: Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2018. ISBN: 978-5-6040008-1-6. DOI: 10.31146/1682-8658-escg-159-11-105-105
2. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2002. ISBN 5-9231-0174-2.
3. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. *Практическая гастроэнтерология*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010.
4. Маев И.В., Полунина Т.Е. Холестаз в практике интерниста.

Алгоритм диагностики и тактика лечения. *Медицинский Совет*. 2011;3-4:72-76. eLIBRARY ID: 16378671

5. Цыганкова О.В., Соколова Т.А., Латынцева Л.Д., Воевода С.М. Синдром холестаза в практике врача-интерниста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;2:110-112. eLIBRARY ID: 32244075
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. *Гастроэнтерология. Национальное руководство*. Научно-практическое издание. ГЭОТАР-Медиа; 2018.
7. Алимova И., Шабалина М., Насонова Н., Высотский В., Ермолаева Л. Доброкачественная опухоль головки под-

желудочной железы как причина развития вторичного билиарного цирроза печени. *Врач*. 2015;5:36-41. eLIBRARY ID: 23602525

8. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: современные представления // *Клиническая медицина*. 2009;9:8-14. eLIBRARY ID: 13215353
9. Poupon R., Chazouilleres O., Poupon R.E. Chronic cholestasis

diseases. *J. Hepatol*. 2000;32 (Suppl. 1):129-40. PMID: 10728800 DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80421-3

10. Habib A., Bond W. M., Heuman D. M. Long-term management of cirrhosis: appropriate supportive care is both critical and difficult. *Postgrad. Med*. 2001;109(3):101-113. PMID: 11265349 DOI: 10.3810/pgm.2001.03.878

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.

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: dnemelyanov@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.

Родионова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия. ORCID 0000-0002-4709-4118, e-mail: ivrodionova20@mail.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

Igor Yu. Statsenko, 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.

Roman G. Myazin, 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.

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

Oleg Yu. Sviridenko, 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.

Irina V. Rodionova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID 0000-0002-4709-4118, e-mail: ivrodionova20@mail.ru.

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

Получено / Received: 30.06.2021

Принято к печати / Accepted: 29.07.2021

© Кошелева Н.А., Магдеева Н.А., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-112-117

КОМОРБИДНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НА ПРИЁМЕ БОЛЬНОЙ С ПОДАГРОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Н.А. Кошелева, Н.А. Магдеева

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

В реальной клинической практике всё чаще врачи встречаются с коморбидной патологией. Сочетание широкой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний с патологией других внутренних органов диктует необходимость назначения множества препаратов. При полипрагмазии сложно избежать взаимодействия лекарств, местных и системных побочных эффектов, предугадать эффективность терапии, повысить приверженность к лечению. Коморбидный пациент — это всегда определенный вызов для врача, требующий знаний не только в области терапии, но и в узкоспециализированных сферах. В представленном клиническом наблюдении пациент поступил в кардиологическое отделение, однако у него имелась также ревматологическая патология (подагра), поражение почек (в рамках кардиоренального континуума), что потребовало назначения многих препаратов, смены терапии в динамике.

Ключевые слова: коморбидность, кардиоренальный континуум, подагра

Для цитирования: Кошелева Н.А., Магдеева Н.А. Коморбидность в реальной клинической практике – на приеме больной с подагрой, сердечно-сосудистой патологией и поражением почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):112-117. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-112-117

Контактное лицо: Надежда Анатольевна Магдеева; Magnad4@yandex.ru

COMORBIDITY IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE PATIENT WITH GOUT, CARDIOVASCULAR DISEASE AND KIDNEY DAMAGE

N.A. Kosheleva, N.A. Magdeeva

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

In real clinical practice more and more often doctors treat comorbid patients. The high prevalence of cardiovascular diseases with various comorbid conditions contributes to the progressive increase in the number of patients with a concurrence of several diseases. A comorbid patient is a serious problem for any clinician, since in this case it is necessary to take into account several components of therapy, which makes it difficult to control treatment efficiency, contributes to an increase in polypharmacy, the risk of local and systemic side effects of drugs, and reduces adherence to therapy. A comorbid patient is a serious problem for any clinician. The paper describes and discusses the clinical case of a comorbid patient, who admitted to the cardiologist department initially but he had also rheumatological problems (gout), kidney affection.

Key words: comorbidity, cardiorenal continuum, gout

For citation: Kosheleva N.A., Magdeeva N.A. Comorbidity in real clinical practice - the patient with gout, cardiovascular disease and kidney damage. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):112-117. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-112-117

Corresponding author: Nadezda A. Magdeeva, Magnad4@yandex.ru

Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Однако большинство проведённых клинических исследований включает пациентов с отдельной патологией, делая коморбидность критерием исключения. Отсутствие единого комплексного научного

подхода к оценке коморбидности влечёт за собой пробелы в клинической практике.

Сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую учёта её особенностей при выборе оптимального лекарственного препарата и, самое главное, отсутствия противопоказаний к назначению

этого средства со стороны конкурирующего заболевания. Коморбидный пациент представляет собой серьезную проблему для любого клинициста, поскольку в данном случае необходимо учитывать несколько составляющих терапии, что затрудняет контроль эффективности проводимого лечения, способствует увеличению полипрагмазии, вероятности развития местных и системных побочных эффектов лекарственных препаратов, а также снижает приверженность терапии. Лечение коморбидных расстройств диктует необходимость тщательного соблюдения требований рациональной фармакотерапии, высокого клинического профессионализма и широкого круга знаний в области смежных специальностей.

В статье представлено обсуждение клинического случая коморбидного пациента, который потребовал широкого кругозора терапевта в области не только кардиологических аспектов диагностики и лечения, но и нефрологических, ревматологических. Приведены этапы выполненного диагностического поиска с верификацией клинического диагноза и тактика назначенной фармакотерапии. На основании представленных данных показано, что в условиях коморбидности врачу трудно избежать полипрагмазии. В реальной клинической практике всё чаще идет обсуждение кардиоренального и других континуумов.

Как правило, все клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи определяют порядок диагностического поиска, назначения оптимальной терапии у пациента с конкретным заболеванием. В реальной клинической практике в условиях стационара мы сталкиваемся с проблемой назначения лечения у пациентов с коморбидностью. Иногда при сочетании заболеваний возникает необходимость назначения противоположных по механизму действия препаратов, а полипрагмазия отражается на состоянии почек. Доктор оказывается в сложной ситуации, когда требуется сохранить баланс между назначением лекарств, оказывающих благоприятный эффект на течение одних болезней и не вызывающих негативных последствий, побочных эффектов по отношению к другим имеющимся состояниям, предотвращением поражения почек.

Представляем Вашему вниманию клиническое наблюдение, в котором сочетанные самостоятельные клинические состояния приобретают характер коморбидных процессов, определяя сложную ситуацию выбора рациональной терапии.

Больной З., 73 года, поступил в отделение кардиологии областной клинической больницы г. Саратова с жалобами на одышку с затрудненным вдохом, доходящую до степени удушья, уменьшающуюся в вертикальном положении (последние сутки перед госпитализацией спал сидя), отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота, головную боль при повышении артериального давления (максимально до 180/100 мм рт. ст.), уменьшение количества отделяемой мочи в последние трое суток до 500 мл. Одновременно пациент испытывал интенсивные боли в первом плюсне-фаланговом суставе левой стопы с его припухлостью, гиперемией, гипертермией, что затрудняло возможность самостоятельного передвижения (рис. 1).



Рисунок 1

Из анамнеза известно, что в течение многих лет отмечал эпизодическое повышение артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. Регулярно антигипертензивные препараты не принимал. С нагрузками справлялся, коронарные боли не возникали. Сахарный диабет диагностирован около 10 лет назад, постоянно принимает метформин 2000 мг/сутки. Известно, что длительное время страдает тофусной формой подагры с формированием массивных тофусов в кистях, локтевом суставе и рецидивами приступов болей и покраснения суставов, по поводу которых принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), специальной терапии не получал, обследование не проводилось. В течение последних семи лет от-



Рисунок 2

мечал появление одышки при физической нагрузке, постепенно толерантность к нагрузкам уменьшалась, периодически появлялись отеки нижних конечностей до средней трети голеней. За медицинской помощью не обращался, периодически принимал мочегонные средства. Настоящее ухудшение в течение последнего месяца, когда на фоне повышения АД до 180 и 100 мм рт. ст. больной отметил постепенно усиливающуюся одышку с затрудненным вдохом, отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота. На амбулаторном этапе самостоятельно принимал мочегонные препараты (фуросемид 2 – 3 таблетки в день, верошпирон). Около трёх дней беспокоит приступ артрита мелких суставов стоп и особенно в первом плюснефаланговом суставе левой стопы с его покраснением и отеком, из-за чего не может ходить. Последние сутки спал сидя. Родственниками доставлен в приемное отделение. Состояние расценено как тяжёлое, пациент госпитализирован в палату интенсивной терапии. На ЭКГ — ритм синусовый 70 в мин., электрическая ось сердца отклонена влево, инверсия Т в V2-5. ИМТ 38,7 кг/м². Окружность талии — 110,0 см. Положение в постели — с приподнятым изголовьем. Кожные покровы — бледные, чистые, сухие. Отёчность и покраснение первого плюснефалангового сустава слева с нарушением его пассивных и активных движений (рис. 1). Подкожные тофусы в области кистей, локтевых суставов (рис. 2, 3). Отёки до уровня

середины бёдер. Число дыханий — 26 в 1 мин. При аускультации дыхание жёсткое, мелкопузырчатые влажные хрипы до угла лопаток в обоих легких. Без инсуляции кислорода SaO₂ — 87%. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона на легочной артерии. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Область почек визуально не изменена. Почки не пальпируются. Мочеточниковые точки при пальпации безболезненные. Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. В последние три дня отмечает уменьшение количества отделяемой мочи (около 500 мл в сутки). Определено снижение уровня гемоглобина до 115 г/л, эритроцитов — до $3,8 \times 10^{12}$ /л, повышение уровня аланинаминотрансферазы — до 68 ед/л, аспартатаминотрансферазы — до 48 ед/л, С-реактивного белка — до 156 мг/л, мочевой кислоты — до 521 мкмоль/л. Выявлены гиперкалиемия с повышением уровня калия до 6,06 ммоль/л и увеличение концентрации азотистых шлаков (мочевины — до 31 ммоль/л, креатинина — до 245 мкмоль/л, расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 22 мл/мин/1,73м²), в общем анализе мочи выявлялась эритроцитурия до 70 – 80 в поле зрения, снижение удельного веса мочи. При проведении эхокардиографии установлено наличие гипертрофии левого желудочка с индексом массы миокарда 111 г/м², фракция выброса ЛЖ — 55% (при норме свыше 70%), нарушений локальной сократимости не выявлено, систолическое давление в легочной артерии — 80 мм рт. ст., умеренная дилатация предсердий и правого желудочка. Неспецифические дегенеративные изменения стенок аорты (Ao), створок аортального клапана. По данным рентгенографии лёгких имеется увеличение размеров сердца, двусторонний гидроторакс. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени, при УЗИ почек размеры их не изменены: правая почка — 119 × 51 мм, толщина паренхимы — 16 мм, левая почка — 114 × 56 мм толщина паренхимы — 16 мм, структура чашечек с обеих сторон однородная, лоханки не расширены, конкрементов нет.

С учётом полученных данных установлен клинический диагноз — основное заболевание (Гипертоническая болезнь 3-й стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. ИБС. Атеросклеротическая болезнь сердца: дегенеративное поражение аорты и клапанов аорты), осложнения основного заболевания (ХСН IIБ ст, ФК 4 по NYHA. Гипертонический криз, осложнённый острой левожелудочко-

вой недостаточностью. Острое повреждение почек АКІ І), сопутствующие заболевания (Подагра, тофусная форма, рецидивирующее течение. Подагрический артрит первого плюсне-фалангового сустава левой стопы), фоновое заболевание (Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина до 7 ммоль/л. Ожирение 2-й степени (ИМТ — 38,7 кг/м²).

Учитывая высокие уровни азотемии и калия на фоне снижения темпа диуреза, нарастания их в динамике, начата вспомогательная терапия с протезированием функции почек методом ургентного гемодиализа. Кроме сеансов гемодиализа, проводилась оксигенотерапия, назначались нитраты внутривенно, антиагреганты (Тромбо Асс 100 мг), ИАПФ (Зокардис 30 мг), статины (Роксера 40 мг), пациент переведён на инсулинотерапию. Для купирования проявлений артрита и выраженного болевого синдрома был назначен преднизолон внутривенно 120 мг в сутки в течение 3-х дней, с последующим приемом внутрь 20 мг/сутки и постепенным снижением дозы до отмены в условиях поликлинического наблюдения.

На фоне терапии наблюдалась положительная динамика в клинической картине в виде значительного уменьшения признаков декомпенсации сердечной недостаточности (СН), гипергидратации (уменьшение одышки и отеков, увеличение объема выделяемой мочи до 2 литров), а также снижение уровня К до 4,67 ммоль/л, креатинина — до 151,1 мкмоль/л, мочевины — до 24,9 ммоль/л. В течение 10 дней показатели азотемии практически нормализовались: мочевина — 13,1 ммоль/л, креатинин — 113 мкмоль/л. Ско-

рость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI — 55 мл/мин/1,73м². Сохранялась гиперурикемия (уровень мочевой кислоты — 489 мкмоль/л). Пациент был выписан с улучшением состояния в виде значительного уменьшения одышки (в покое одышка не появлялась), отсутствия отёков, купирования явлений подагрического артрита, восстановления диуреза и функции почек. На амбулаторном этапе было рекомендовано продолжить комплексную терапию. Через четыре недели после полного купирования приступа стало возможным приступить к титрации дозы аллопуринола, начиная с 25 мг до определения минимальной дозы, поддерживающей целевые значения мочевой кислоты сыворотки крови, на фоне чего прием диуретиков (абсолютно показанный данной категории пациентов) будет относительно безопасным. В дальнейшем терапия сердечной недостаточности, стабилизация артериального давления, адекватный уровень гликемии, урикемии позволят предотвратить рецидив острого почечного повреждения, уменьшить экономические расходы на проведение заместительных методов терапии патологии почек.

Таким образом, в представленном клиническом случае у пациента с длительным анамнезом плохо курируемой артериальной гипертензии в сочетании с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, подагра, ожирение возникли условия для патогенетического объединения этих болезней в коморбидный комплекс, осложняющий и ограничивающий выбор лекарственной терапии. С одной стороны, декомпенсация сердечной недостаточности требовала проведения активной диуретической терапии [1], с другой стороны — наличие острого приступа подагры и острого повреждения почек ограничивало возможность их применения. Поэтому с учётом наличия гиперкалиемии, повышения азотистых шлаков и олигурии использован метод заместительной терапии в виде гемодиализа [2], что позволило протезировать почечную функцию и безопасно использовать жизненно необходимые диуретики [3] и глюкокортикостероиды с противовоспалительной и анальгетической целью для купирования артрита. Согласно современным рекомендациям, при наличии подагрического артрита возможно назначение НПВП, колхицина либо глюкокортикостероидов [4]. В данном случае использование НПВП и колхицина было абсолютно противопоказано из-за нарушения функции почек, азотемии, декомпенсации ХСН. Поэто-



Рисунок 3

му препаратом выбора явился преднизолон, который также должен назначаться с осторожностью и на минимально короткое время из-за возможного негативного воздействия на углеводный обмен у пациента с сахарным диабетом и ожирением. Применение аллопуринола для снижения уровня мочевой кислоты должно быть отсрочено не менее, чем на четыре недели после купирования приступа артрита, и для профилактики обострения подагры рекомендуется постепенный подбор оптимальной дозы, начиная с минимальной.

Обсуждение

У данного пациента мы видим наличие нескольких синдромов, в том числе кардиоренального. Как известно, кардиоренальный синдром представляет собой одновременное сочетание дисфункции либо недостаточности почечной и сердечной. Выделяют пять типов кардиоренального синдрома в зависимости от первичности поражения сердца либо почек, причин, темпов развития [5]. Так, в настоящем клиническом случае кардиоренальный синдром был первого типа — острое повреждение почек при острых коронарных событиях, острой сердечной недостаточности либо выраженной декомпенсации хронической. Причём механизм развития патологического процесса связан не только со снижением сердечного выброса, но в большей степени, вероятно, с повышением центрального венозного давления, которое обуславливает снижение фильтрационного давления в капиллярах клубочков и снижение клубочковой фильтрации.

Для уменьшения центрального венозного давления, застоя в стационаре мы использовали диуретические препараты, несмотря на риск усугубления явлений артрита.

Другим механизмом поражения почек при ХСН является нейроэндокринный, а именно активация РААС, симпатoadреналовой системы, избыточная продукция эндотелина, вазопрессина и т.д. Для нивелирования этих воздействий мы использовали ИАПФ, верошпирон.

Можно отметить, что, несмотря на выраженное острое поражение почек, у пациента с сочетанием тяжелых патологий удалось достичь практически полного восстановления почечных функций.

Выводы

В реальной клинической практике в условиях стационара встречаются пациенты, имеющие сочетание нескольких патологий, для которых выбор адекватной терапии является чрезвычайно сложным процессом, требующим оценки риска и пользы каждой группы препаратов, предпочтения метаболически нейтральных лекарств, а иногда и приёма относительно противопоказанных средств в отношении определённой патологии, но жизненно показанных в отношении другого заболевания. Необходимо учитывать возникающие синдромы, обуславливающие мультиорганные поражения, возможный патогенетический механизм недостаточности различных органов, что позволит назначать адекватную терапию и достигать улучшения прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (1):3–10. eLIBRARY ID: 17782759
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188. PMID: 19644521.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (8):891–975. DOI: 10.1002/ehjhf. 592
4. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine*. 2015;82(3):141-3. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.01.002
5. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

Информация об авторах

Наталья Анатольевна Кошелева, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID 0000-0001-5585-946. E-mail: kosheleva2009@yandex.ru.

Надежда Анатольевна Магдеева, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID 0000-0002-6397-3542. E-mail: Magnad4@yandex.ru.

Information about the authors

Natalya A. Kosheleva, Lecturer of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID 0000-0001-5585-946. E-mail: kosheleva2009@yandex.ru.

Nadezda A. Magdeeva, Lecturer of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID 0000-0002-6397-3542. E-mail: Magnad4@yandex.ru.

Получено / Received: 29.07.2021

Принято к печати / Accepted: 19.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-118-122

КОНФЛИКТ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА: ПРАВОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

И.Г. Березин¹, Ю.Б. Самойлова^{1,2}, Ю.Л. Шепелева¹

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

²Ростовский филиал ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская академия следственного комитета Российской Федерации»; Ростов-на-Дону, Россия

Статья посвящена вопросам качества оказания медицинской помощи с точки зрения правовых последствий конфликтных ситуаций, возникающих в ходе оказания медицинских услуг. Авторами предпринята попытка анализа наиболее типичных конфликтных ситуаций с возможными правовыми последствиями их разрешения с опорой на примеры из официальных источников информации.

Ключевые слова: охрана здоровья граждан, права пациента, права медицинского работника, охрана здоровья, качество медицинской помощи, медицинская организация, медицинская услуга

Для цитирования: Березин И.Г., Самойлова Ю.Б., Шепелева Ю.Л. Конфликт врача и пациента: правовые последствия. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):118-122. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-118-122

Контактное лицо: Юлия Леонидовна Шепелева, shepeleva_yl@rostgmu.ru

CONFLICT BETWEEN DOCTOR AND PATIENT: LEGAL CONSEQUENCES

I.G. Berezin¹, Y.B. Samoilova^{1,2}, Y.L. Shepeleva¹

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

²St. Petersburg Academy of the Investigative Committee of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia

The article is devoted to the quality of medical care from the point of view of the legal consequences of conflict situations arising during the provision of medical services. The authors made an attempt to analyze the most typical conflict situations with possible legal consequences of their resolution based on examples from official sources of information.

Key words: health protection of citizens, patient rights, health worker's rights, health care, quality of medical care, medical organization, medical service

For citation: Berezin I.G., Samoilova Y.B., Shepeleva Y.L. Conflict between doctor and patient: legal consequences. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):118-122. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-118-122

Corresponding author: Yulia L. Shepeleva, shepeleva_yl@rostgmu.ru

Вопросы охраны здоровья и качества оказываемой медицинской помощи являются первостепенными и жизненно важными, поэтому данная сфера характеризуется высокой степенью конфликтности. Кроме того, как справедливо отмечает З.И. Брижак, развитие медицинских технологий влечёт расширение сферы общественных отношений, нуждающихся в правовом регулировании [1]. Особая важность здоровья граждан как объекта государственной охраны отмечается и другими авторами [2]. В связи с этим представляется целесообразным уделить отдельное внимание конфликту врача и пациента, который остаётся одной из самых сложных проблем в системе правоотношений, возникающих в сфере здравоохранения.

В основе таких конфликтов, как правило, лежит неудовлетворенность пациента качеством оказанной медицинской помощи, несовпадение позиций пациента и лечащего врача по назначенному лечению, причиненный физический, моральный и имущественный вред в результате некачественно оказанной медицинской услуги, отрицательное отношение пациента к медицинскому учреждению в целом и ряд других причин. К таким причинам, в частности, можно отнести закреплённое в международных документах и нормах национального законодательства право на доступ к лекарственным средствам, включающее в себя их наличие, доступность, приемлемость, качество [3].

Особую актуальность этот вопрос приобретает в связи с наметившейся тенденцией уве-

личения количества жалоб и обращений граждан по вопросам оказания медицинской помощи в правоохранительные, контролирующие и судебные органы.

Федеральное законодательство Российской Федерации в сфере охраны здоровья граждан в настоящее время достаточно четко регламентирует деятельность учреждений и работников сферы здравоохранения, а также права, обязанности и ответственность, как медицинских работников, так и пациентов.

Основанолагающими документами по рассматриваемому вопросу являются Конституция Российской Федерации и Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Так, в Конституции РФ говорится о том, что «каждый имеет право на охрану здоровья и бесплатную медицинскую помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения» (ст. 41), а также вправе защищать свои права и свободы всеми способами, не запрещенными законом (ст. 45), в том числе в судебном порядке (ст. 46).

Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 конкретизирует конституционные положения, устанавливая приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи (ст. 6), недопустимость отказа в оказании медицинской помощи (ст. 11), требуя от лечащего врача и медицинской организации в целом соблюдения врачебной тайны (ст. 13), предоставляя пациенту право выбора медицинской организации (ст. 19, ч. 5, п. 1), а также ряд иных важных прав и гарантий.

Отметим, что правовая оценка последствий конфликта врача и пациента имеет свою специфику, обусловленную сложностью и многоаспектностью самого вида оказываемых услуг, а также отношением социума к данной проблеме. При этом недостаточная информированность пациентов, которая часто имеет место в правоотношениях «врач – пациент», в сочетании с высокой степенью неудовлетворенности оказанной медицинской помощью (услугой) влечёт за собой возникновение конфликта нередко с соответствующими правовыми последствиями.

В любом конфликте всегда имеется не менее двух субъектов, в рассматриваемом случае таковыми будут являться врач и пациент. Правовые последствия конфликта напрямую зависят от того, права какого из субъектов конфликта были нарушены в конкретном рассматриваемом случае.

Проанализируем правовые последствия конфликта в случае, если пострадавшей стороной выступает пациент. В данной ситуации в соответствии со ст. 45 Конституции РФ пациент

вправе выбрать любые способы защиты своих нарушенных прав, не запрещённых законом.

Такие способы условно можно разделить на два вида. Это внесудебный порядок, подразумевающий попытку пациента удовлетворить свои требования без обращения в суд, и судебный порядок восстановления нарушенных прав пациента. Внесудебный механизм включает в себя разрешение конфликта на первичном уровне «медицинская организация – пациент», осуществляемое самим врачом, заведующим отделением либо администрацией медицинской организации. При этом такой способ разрешения конфликта не только не портит репутацию медицинской организации, а напротив, способен её улучшить и поэтому является более предпочтительным. В данном случае правовых последствий для каждой из сторон либо не будет вовсе, либо же они могут наступить для врача, если медицинской организацией на основании жалобы пациента инициирована служебная проверка, и такой проверкой будет установлено имевшее место со стороны врача нарушение, за которое предусмотрена ответственность локальными нормативными актами медицинской организации.

Помимо указанного, к внесудебному способу следует также отнести право пациента обратиться в правоохранительные и надзорные органы, такие как прокуратура, территориальный орган Росздравнадзора РФ или региональное отделение Министерства здравоохранения РФ, а также в территориальные отделения федерального фонда обязательного медицинского страхования. Такое обращение может повлечь за собой проверку соответствующего органа и в случае выявления нарушений привлечение виновных лиц к дисциплинарной, административной или уголовной ответственности.

В частности, контрольно-надзорная деятельность Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения направлена на предупреждение нарушений законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья, анализ ситуации и принятие мер по устранению выявленных нарушений. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. Росздравнадзором были проведены проверки деятельности 2159 медицинских организаций, в ходе которых выявлено 14169 нарушений обязательных требований законодательства, в том числе 6215 нарушений прав граждан в сфере охраны здоровья, а также 3730 нарушений порядков оказания медицинской помощи. По результатам проведённых проверок были выписаны предписания об устранении выявленных нарушений, а также составлено 275 протоколов об административном правонарушении.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации доля обоснованных жалоб пациентов от общего количества поступивших жалоб, урегулированных в досудебном порядке, по состоянию на 31 декабря 2020 года составила 68,7%.

Что касается органов прокуратуры, необходимо отметить, что при поступлении в прокуратуру обращения гражданина по поводу некачественно оказанных медицинских услуг, прокурор в порядке ч.1 ст.27 Федерального закона № 2202-1 от 17.01.1992 «О прокуратуре Российской Федерации» рассматривает такое обращение и в случае, если имелось нарушение прав и свобод человека и гражданина принимает меры по предупреждению и пресечению таких нарушений и возмещению причиненного заявителю ущерба. Одной из таких мер прокурорского реагирования является представление об устранении допущенных нарушений, которое в соответствии с ч. 1 ст. 6 указанного Федерального закона подлежит безусловному исполнению в установленный срок.

Так, в Рязанской области в ходе прокурорской проверки было установлено, что в городской больнице г. Рыбное в феврале 2021 г. отказали в медицинской помощи ребёнку, у которого был диагностирован перелом руки, сославшись на истёкший срок годности гипсового бинта. При этом матери пострадавшей предложили обратиться за медицинской помощью в другие медицинские учреждения города для оказания помощи ребёнку. По результатам проверки в адрес главного врача Рыбинской больницы вынесено представление. Виновных привлекли к дисциплинарной ответственности.

Поскольку в соответствии с положениями ч. 1 ст. 21 прокурор рассматривает и проверяет не только жалобы и заявления граждан, поступившие непосредственно в органы прокуратуры, но и иные сообщения о фактах нарушения прав и свобод человека и гражданина, особую актуальность в настоящее время приобретают прокурорские проверки информации, размещённой в средствах массовой информации (в том числе электронных СМИ), социальных сетях, иных источниках в сети Интернет. В связи с этим логично предположить, что даже если пациент, будучи неудовлетворенным оказанной медицинской услугой, открыто не выразил свои претензии лечащему врачу, персоналу либо администрации медицинского учреждения, нет никаких гарантий того, что такой конфликт не получит своё развитие в сети Интернет и не наступят соответствующие правовые последствия как для врача, так и для медицинской организации.

Именно таким образом, в частности, были привлечены к дисциплинарной ответственности трое сотрудников Стерлитамакской городской больницы № 4 в Республике Башкортостан за фиксацию прибора Холтера на теле пожилого мужчины скотчем. Прокуратурой была инициирована проверка после размещения информации в социальных сетях дочерью пациента. В результате проведённой проверки было вынесено представление об устранении нарушений закона в адрес главного врача больницы. Врача, непосредственно осуществлявшего медицинскую процедуру, привлекли к административной ответственности за оказание услуг ненадлежащего качества или с нарушением установленных законодательством требований, ему назначен штраф в три тысячи рублей.

Если говорить о фондах медицинского страхования, то по данным ФФОМС за 2019 г. было урегулировано в досудебном порядке 56,6% обращений граждан. При этом основными вопросами, по которым были направлены жалобы, являлись следующие:

- качество медицинской помощи;
- организация работы медицинской организации;
- взимание денежных средств за медицинскую помощь, предусмотренную бесплатно программами обязательного медицинского страхования;
- отказ в оказании медицинской помощи по программам обязательного медицинского страхования.

Необходимо отметить, что в соответствии с Федеральным законом от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (ред. от 24.02.2021) территориальные фонды обязательного медицинского страхования наделены полномочиями по проведению контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи путем проведения соответствующих видов экспертиз (ст. 40). По результатам такого контроля к медицинской организации могут быть применены санкции в виде штрафов, при этом уплата таких штрафов не освобождает медицинскую организацию от возмещения застрахованному лицу вреда, причинённого по вине медицинской организации, в порядке, установленном законодательством Российской Федерации (ч.3, ст. 41). Вопрос о возмещении причиненного вреда в таком случае будет решаться в судебном порядке.

Право на защиту пациентом своих прав в суде устанавливается ст. 46 Конституции Российской Федерации, а обязанность возмещения причинённого вреда лицом, причинившим вред ст. 1046 ГК РФ, при этом лица, совместно причи-

нившие ущерб, отвечают перед потерпевшим солидарно (ст. 1080 ГК РФ), а лица, ответственные за вред, вызванный смертью потерпевшего, обязаны возместить необходимые расходы на погребение лицу, понесшему эти расходы (ст. 1094 ГК РФ).

В соответствии со ст. 1081 ГК РФ медицинское учреждение вправе обратиться в суд с регрессным иском к медицинскому работнику, в результате виновного противоправного поведения (действия либо бездействия) которого был причинен вред потерпевшему лицу. В соответствии со ст. 232 – 233, 238 ТК РФ медицинский работник обязан возместить работодателю причиненный последнему прямой действительный ущерб. При этом в соответствии со ст. 241 ТК РФ в данном случае работник несёт ответственность в размере своего месячного заработка, кроме случаев, когда в отношении него вынесен обвинительный приговор.

В последнее время участились случаи, когда потерпевшей стороной в конфликте «врач – пациент» оказывается сам медицинский работник. Так, в декабре 2020 г. было совершено нападение на прибывшего по вызову реанимационной бригады скорой медицинской помощи врача анестезиолога-реаниматолога в Новосибирске. В мае этого года отец одного из пациентов детской поликлиники в Санкт-Петербурге избил врача-педиатра. В Якутске пациентка ударила врача-гинеколога, войдя в кабинет вне очереди и потребовав выдать направление на анализы. И это, к сожалению, не единичные случаи.

В указанных ситуациях пострадавшая сторона вправе обратиться с заявлением о произошедшем в правоохранительные органы, а также заявить иск о возмещении морального и материального вреда.

Так, в частности, в августе 2019 г. пациент избил врача-стоматолога в одной из стоматологических поликлиник г. Уфы. На основании соглашения сторон, утверждённого мировым судьей, пострадавшему была выплачена компенсация морального вреда в размере 44 тыс. рублей, кроме того, нападавший публично извинился перед коллективом поликлиники и направил текст официального извинения в местные СМИ.

Данные примеры показательны для ситуаций, когда разрешение конфликтной ситуации между врачом и пациентом, пострадавшей стороной в котором выступает врач, происходит в судебном порядке.

Вместе с тем, Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» устанавливаются права и обязанности не только па-

циентов, но и лечащего врача (ст. 70), в том числе право на отказ от лечения пациента и наблюдения за пациентом с согласия руководителя медицинской организации, кроме случаев, когда такой отказ создаёт прямую угрозу жизни и здоровью пациента, а также окружающих (ч. 3, ст. 70). Представляется, что в данном случае законодатель предлагает медицинскому работнику одну из стратегий поведения в конфликтной ситуации, а также разрешения конфликтной ситуации «врач – пациент» во внесудебном порядке.

В последнее время проблеме конфликтных взаимоотношений врача и пациента, пострадавшей стороной в которых выступает именно медицинский работник, уделяется достаточно большое внимание. В частности, Национальной медицинской палатой Российской Федерации вносились предложения о внесении изменений в Уголовный Кодекс Российской Федерации в части ужесточения наказания за преступления, совершенные в отношении медицинских работников. Аналогичную позицию занимают и профсоюзные организации медицинских работников.

С нашей точки зрения, правовая и фактическая незащищённость врача в совокупности с высоким уровнем ответственности и несоизмеримым уровнем оплаты труда создаёт благоприятную почву для возникновения конфликтных ситуаций в плоскости взаимоотношений «врач – пациент». В связи с этим, вопросы гарантий безопасности медицинских работников, безусловно, требуют внимания со стороны законодателя.

Выводы

Конфликтные взаимоотношения врача и пациента несут в себе целый ряд негативных последствий для каждой из сторон конфликта, в связи с этим представляется целесообразным использование мер профилактики конфликтных ситуаций с целью предотвращения негативных последствий. Такие меры включают в себя недопущение провокаций конфликта, знание и умение руководствоваться в своей деятельности документами, регламентирующими деятельность медицинских работников и учреждений, качественное ведение медицинской документации с обязательной фиксацией всех возникающих спорных вопросов (отказ пациента от обследования, медицинского вмешательства и т.д.), проявление взаимовежливости и взаимоуважения, строгое соблюдение врачебной тайны и требований законодательства по защите персональных данных пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брижак З.И. Тенденции развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):110-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-1-110-112.
2. Березин И. Г., Самойлова Ю. Б. Актуальные вопросы реализации права на психиатрическую помощь. *Бизнес. Образование. Право*. 2021;2(55):230-233. DOI: 10.25683/VOLBI.2021.55.227.
3. Брижак З.И., Пайков А.Ю. *Уголовно-правовые средства обеспечения права на доступ к качественным лекарственным средствам. Уголовная политика Российской Федерации: проблемы формирования и реализации*. Изд-во: РЮИ МВД России (Ростов-на-Дону). 2017; eLIBRARY ID: 31991101.

Информация об авторах:

Березин Игорь Гарриевич, к.п.н., заведующий кафедрой медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2388-5169; e-mail: berezin_ig@rostgmu.ru.

Самойлова Ю.Б., к.м.н., доцент кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; директор Ростовского филиала ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская академия следственного комитета Российской Федерации»; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-8506-5641; e-mail: y.b.samoilova@yandex.ru.

Шепелева Ю.Л., к.п.н., доцент кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3180-6205; e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru.

Information about the authors:

Igor G. Berezin, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2388-5169; e-mail: berezin_ig@rostgmu.ru.

Y.B. Samoilova, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; St. Petersburg Academy of the Investigative Committee of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-8506-5641; e-mail: y.b.samoilova@yandex.ru.

Y.L. Shepeleva, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3180-6205; e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru.

Получено / Received: 02.08.2021

Принято к печати / Accepted: 16.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-123-128

«ВРАЧ И ПЕДАГОГ ОТ БОГА И ОТ РОЖДЕНИЯ». К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ТАТЬЯНЫ ИГОРЕВНЫ ЗАВАДСКОЙ

В.П. Терентьев, М.З. Гасанов, Ю.В. Кузнецова

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

«У каждого из нас есть Учитель. Первый учитель, который научил нас читать и писать, складывать числа и решать задачи. Педагоги школы, научившие нас любить Родину и жизнь, дружить и беречь прекрасное. Учителя жизни, преподавшие нам уроки любви и ненависти, добра и зла. Однако особняком из числа учителей, давших нам всеобъемлющие знания жизни, стоят Люди, научившие нас великому искусству врачевания, давшие нам профессиональные основы, открывшие нам сокровенные таинства исцеления. Каждый из нас назовет десятки таких Учителей, вложивших в нас разумное и светлое, отдавших нам частичку своей души. Но среди них есть тот самый главный Учитель, который сумел рассмотреть в тебе только ему видимые ростки познания, задатки будущего врача, способность к овладению профессией. Тот самый главный Учитель, который отдал тебе все свои знания и опыт, научил тебя искусству врачевания, ставшему основой твоей профессии, смыслом всей твоей жизни. Таким учителем была Татьяна Игоревна Завадская», — вспоминал один из её многочисленных учеников Юрий Иванович Зудбинов.

Статья посвящена 100-летию со дня рождения Завадской Т.И. – доцента кафедры госпитальной терапии Ростовского государственного медицинского института, опытного клинициста, увлеченного ученого, талантливого педагога и незаурядной личности.

Ключевые слова: Завадская Т.И., РГМИ, РостГМУ, кафедра госпитальной терапии

Для цитирования: Терентьев В.П., Гасанов М.З., Кузнецова Ю.В. «Врач и педагог от Бога и от рождения». К 100-летию со дня рождения Татьяны Игоревны Завадской. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):123-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-123-128

Контактное лицо: Митхат Зульфугарович Гасанов, mitkhat@mail.ru

«A DOCTOR AND TEACHER FROM GOD AND FROM BIRTH». TO THE 100TH ANNIVERSARY FROM THE BIRTH OF TATIANA IGOREVNA ZAVADSKAYA

V.P. Terentyev, M.Z. Gasanov, Yu.V. Kuznetsova

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

«Each of us has a Master. The first teacher to teach us how to read and write, add numbers and solve problems. The school teachers who taught us to love the Motherland and life, make friends and cherish beauty. Life teachers who taught us the lessons of love and hate, good and evil. Apart from the number of teachers who gave us general knowledge of life, there are People who taught us the great art of healing, who gave us professional foundations, who revealed to us the secret mysteries of healing. Each of us will name dozens of such Teachers, who have invested reasonable and light in us, who have given us a piece of their soul. But among them there is the very main Teacher who was able to consider in you only the visible sprouts of knowledge, the inclinations of a future doctor, the ability to master the profession. The very main Teacher who gave you all his knowledge and experience, taught you the art of healing, which became the basis of your profession, the meaning of your whole life. Tatiana Igorevna Zavadskaya was such a teacher», — recalled one of her many students, Yuri Ivanovich Zudbinov.

The article is dedicated to the 100th anniversary of the birth of Zavadskaya T.I. - Associate Professor of the Hospital Therapy Department of the Rostov State Medical Institute, an experienced clinician, an enthusiastic scientist, a talented teacher and an outstanding personality.

Keywords: Zavadskaya T.I., Russian State Medical Institute, Rostov State Medical University, department of hospital therapy

For citation: Terentyev V.P., Gasanov M.Z., Kuznetsova Yu.V. "A doctor and teacher from God and from birth". To the 100th anniversary from the birth of Tatiana Igorevna Zavadskaya. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):123-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-123-128

Corresponding author: Mitkhat Z. Gasanov, mitkhat@mail.ru



Рисунок 1. Завадская Татьяна Игоревна (1950-е гг.)

Татьяна Игоревна родилась 17 августа 1921 года в г. Ростове-на-Дону в семье основателя кафедры госпитальной терапии Ростовского государственного медицинского университета профессора Завадского И. В. и была его младшей дочерью [1].

В 1939 г. она окончила среднюю школу и поступила в Ростовский медицинский институт. В период эвакуации из Ростова работала медицинской сестрой в госпитале в г. Грозном. Затем продолжила учебу на четвертом курсе в 4-м Московском медицинском институте в г. Фергана [2]. В мае 1944 г. Татьяна Игоревна с семьей вернулась в Ростов-на-Дону, где в 1945 г. окончила медицинский институт. А с 1945 по 1948 гг. обучалась в ординатуре по внутренним болезням.

В дальнейшем всю свою профессиональную жизнь Т. И. Завадская посвятила служению медицине на родной кафедре госпитальной терапии, основанной её отцом, проф. И. В. Завадским [3].

В октябре 1949 г. она успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «К клинике септического артериита», выполненную под руководством проф. Воронова Абрама Соломоновича. Работа была посвящена патологии, распространённости, патогенезу, диагностике и лечению которой и по сей день остаются предметом пристального научного внимания. Глубокий анализ клиники узелкового полиартериита, обозначенного в диссертации как септического, был положен в основу работы Татьяны Игоревны [4].

В ней впервые обобщается опыт диагностики и лечения узелкового полиартериита в терапевтической клинике института, подробно приведены клинические случаи и протоколы вскрытий умерших больных с детальным анализом особенностей клинического течения и исходов болезни.

Этот труд, хранящийся в кафедральном музее, и в настоящее время не потерял своей актуальности. Приводим короткий фрагмент из диссертационной работы Т. И. Завадской:

«За последние годы число клинически распознанных случаев септического артериита значительно возросло и диагностика септического артериита при характерной клинической картине перестала быть столь большой редкостью. Однако до сих пор всё многообразие клинической картины этого тяжёлого сосудистого заболевания недостаточно хорошо и полно изучено. С 1937 по 1948 гг. в Госпитальной Терапевтической клинике Ростовского Медицинского Института наблюдалось 10 случаев септического артериита. В 4-х из них клинический диагноз был подтверждён данными секции и последующим гистологическим исследованием. В 6-ти же случаях, не закончившихся летальным исходом, распознавание заболевания было основано только на клинических данных. Изучая историю развития заболевания у наших больных и данные литературы, мы пришли к заключению, что клиническая картина септического артериита в настоящее время настолько уточнена благодаря работам наших отечественных авторов (Мельников-Разведенков, Злотников, Теплов, Завадский и др.), что в ряде ярко выраженных случаев септического артериита можно основывать диагностику исключительно на клинических проявлениях заболевания».

Термин «септический артериит» был предложен Игорем Владимировичем Завадским и наряду с узелковым полиартериитом довольно широко применялся в первой половине XX в. В России первое описание клинической и патологоанатомической картин узел-

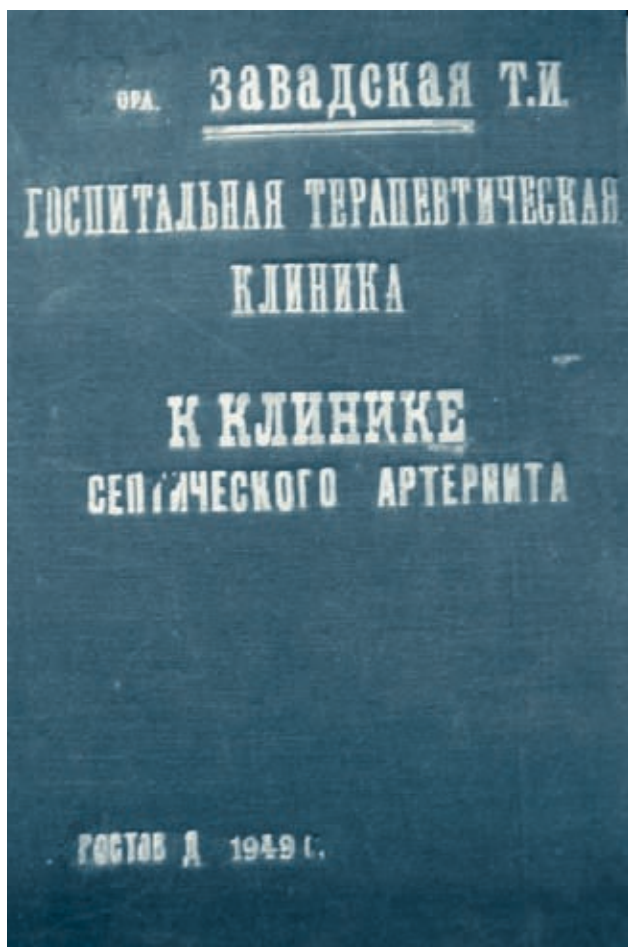


Рисунок 2. Оттиск обложки диссертации
Завадской Т.И. (1949 г.)

кового полиартериита было сделано Абрамовым в 1885 г. Свои случаи Абрамов трактовал как сифилис сосудистой системы, а в последствии при микроскопическом исследовании препаратов Мельниковым-Разведенковым в сосудах были обнаружены изменения, характерные для узелкового полиартериита [5].

«В Ростове-на-Дону первый случай септического артериита был распознан при жизни больного проф. Завадским И.В. в 1936 году у мальчика 13-ти лет. Больной вскоре погиб и на секции в сосудах были обнаружены изменения, типичные для септического артериита. (Вскрытие и гистологическое исследование производила доц. Хахина З.Д. в прозектуре ЦГБ — зав. проф. Криницкий Ш.И.). С тех пор в клиниках г. Ростова наблюдалось ещё 20 случаев септического артериита. В 14 случаях заболевание закончилось летальным исходом. Из этого количества у 8 больных септический артериит был распознан при жизни по клинической картине, а в 6 случаях диагноз был поставлен только на секционном столе», — писала Завадская Т.И.

Работа Татьяны Игоревны является ярким примером завершённого полноценного научного труда и по праву может считаться образцом диссертационного исследования. Собранные в нём данные по особенностям клинического течения, диагностике и лечению узелкового полиартериита, несомненно, служили богатым источником знаний для врачей и ординаторов, став основой для дальнейшего изучения этой проблемы.

В заключительном слове она обратилась к своим учителям, проф. Воронову А.С. и проф. Криницкому Ш.И.: «Приношу глубокую благодарность за предложенную тему, постоянное руководство в работе и чрезвычайно ценные указания при её выполнении, также за непосредственную помощь при изучении патолого-анатомической картины септического артериита».

Вклад Завадской Т.И. в подготовку научно-педагогических и врачебных кадров сложно переоценить. Татьяна Игоревна — «клиницист и педагог от бога и от рождения». В шутку она сама говорила, что на кафедре стала преподавать ещё до своего появления на свет, поскольку её отец, известный интернист проф. Игорь Владимирович Завадский, был заведующим кафедрой, а мама, к.м.н. Старкова Надежда Алексеевна работала ассистентом на этой же кафедре.

В 1950 г. Татьяна Игоревна была избрана по конкурсу на должность ассистента, а в 1957 г. — доцента кафедры госпитальной терапии. С этого времени она исполняла обязанности начальника учебной части кафедры.

Педагогический талант действительно был заложен в Татьяне Игоревне на генетическом уровне. Ей всегда удавалось доступно и легко объяснять сложнейшие для понимания нюансы терапии.

«Всё гениальное просто» — это было кредо её педагогического мастерства. Она могла свободно и доступно научить студентов распознавать блокады ножек пучка Гиса, разбираться в особенностях ЭКГ при остром инфаркте миокарда, различать «многообразие мелодий» бесчисленных пороков сердца при аускультации», — вспоминал ученик Завадской Зудбинов Юрий Иванович [4].

Особенностью её преподавания было стремление научить студентов клинически мыслить и на примерах из личного опыта сформировать у них мотивацию, чтобы постичь основы врачебного искусства. Для этих целей служили незабываемые клинические разборы, которые практически всё время занятий проходили в палатах. Непосредственно у постели больного вершилось таинство обучения, накопление



Рисунок 3. Доц. Завадская Т.И. оценивает характеристики пульса пациента на клиническом обходе с ординаторами и врачами (1970-е гг.).

драгоценного клинического опыта: сбор жалоб и анамнеза, пальпация, перкуссия, аускультация и, наконец, дифференциальная диагностика — вершина врачевания.

Не менее важным для развития клинического мышления было решение клинических задач с обязательным применением первичных результатов дополнительных методов диагностики. Большую часть этих задач составляла сама Татьяна Игоревна, проводя целые вечера за домашним рабочим столом под любимой отцовской лампой с абажуром. Студентам предоставлялась возможность самим расшифровать электро- и фонокардиограммы, описать рентгеновский снимок, интерпретировать лабораторные данные, верифицировать диагноз и назначить лечение больному.

Сохранившийся в кафедральном музее оригинальный, созданный ею рукописный альбом

по электрокардиографии, облегчающий студентам понимание этого метода и интерпретацию ЭКГ, является не просто уникальным экспонатом, но и молчаливым свидетелем самоотдачи и любви к профессии.

Заведующий кафедрой проф. Н. М. Иванов, характеризуя Татьяну Игоревну, отмечал: «Завадская Т.И. является опытным, высококвалифицированным врачом-терапевтом, хорошо эрудированным не только в области внутренних заболеваний, но также и других клинических и теоретических дисциплин. Она с успехом занимается научно-исследовательской деятельностью. Является опытным педагогом, с большим успехом читает лекции и проводит практические занятия со студентами, среди которых пользуется большим уважением» [2].

Татьяна Игоревна прекрасно знала терапию, но сфера её профессиональных интересов

была связана прежде всего с кардиологией. Аускультацию сердца она проводила только деревянной трубкой, перешедшей по наследству от отца. «Так лучше выслушиваются шумы и тоны», — утверждала она. Опытный хирург проф. П. П. Коваленко вспоминал, что практически никогда не брался выполнять комиссуротомию при митральном стенозе, пока Татьяна Игоревна не выслушает пациента и не разрешит проведение операции.

Диагностический талант Татьяны Игоревны может быть продемонстрирован на примере одного из многочисленных клинически трудных случаев — миксомы левого предсердия, свисающей на ножке. В те годы ультразвуковая диагностика была малодоступным методом визуализации, для этих целей чаще использовали рентгенологическое исследование. Однако его рутинное применение в связи с лучевой нагрузкой имело ограничения, в связи с чем своевременное установление подобного диагноза представлялось сложной клинической задачей. Подобные заболевания были чаще всего случайной находкой и нередко по данным аутопсии. Клинически эта патология сердца проявляется картиной «классического» митрального стеноза и аускультативными феноменами. Однако это наблюдается только в положении пациента стоя или сидя, когда миксома, свисая на ножке, закрывает левое атриовентрикулярное отверстие. При положении пациента лежа на кровати со свисающей к полу головой и грудной клеткой картина митрального стеноза полностью исчезает, поскольку опухоль в этом положении тела открывает митральное отверстие. Проведя эту диагностическую процедуру, Татьяна Игоревна поставила диагноз, который в последующем был подтверждён интраоперационно и морфологически.

За 30 лет работы ею было опубликовано более 30 научных работ, среди которых статьи, учебные и учебно-методические пособия, информационные письма. Ученики Татьяны Игоревны всегда трепетно вспоминают доцента Завадскую Т. И. как высокопрофессионального

педагога и клинициста, с теплотой и любовью отзываясь о её занятиях [2].

Доброй традицией были ежегодные встречи у Татьяны Игоревны 25 января, на которых собирались её ученики, молодые ассистенты кафедры В. П. Терентьев, В. Ю. Дерипаско, П. М. Борщев, В. И. Кудинов, Е. А. Телеснин, Ю. И. Зудбинов и др. «В этот день мы снова ощущали себя студентами, перед которыми простираются необозримые горизонты познания, открыты все пути в жизнь и в мир науки. Под заботливым крылом хозяйки дома мы делились воспоминаниями о своих студенческих годах, слушали рассказы Татьяны Игоревны о годах её учебы, о людях, стоявших у истоков Ростовской терапевтической школы, пили традиционный чай с сахаром «в прикуску» и были безмерно счастливы в этот Татьянин День. В нашей жизни он воедино слился со студенчеством, работой на кафедре и памятью об Игоре Владимировиче Завадском в его день рождения», — с теплотой писал Зудбинов Ю. И.

Татьяна Игоревна прожила короткую, но яркую жизнь. В последние годы жизни она неоднократно говорила: «Мы, Завадские, долго не живём: папа прожил 69 лет, мама столько же, и мне суждено не более...». К сожалению, её предсказание оказалось пророческим... Жизнь Татьяны Игоревны внезапно оборвалась на 69-м году жизни 6 марта 1991 года».

Вклад доцента Завадской Т. И. в развитие донской школы интернистов и подготовку медицинских кадров сложно переоценить. Её путь в науку и самоотверженный труд, любовь к профессии и неустанный стремление к самосовершенствованию, пылкий ум и эрудиция представляют нам в одном человеке собирательный образ настоящего врача, ученого и учителя. Её жизнь и профессиональная судьба останутся яркими страницами в истории медицины Дона и послужат примером не одному поколению врачей.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гасанов М.З., Терентьев В.П. Профессор Игорь Владимирович Завадский: факты из биографии. *Архив внутренней медицины*. 2012;(6):55-61. DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-6-55-61
2. Государственный архив Ростовской области, фонд р2508, опись 9, номер единицы хранения 1248, Личное дело Завадской Т.И.
3. Гасанов М.З., Терентьев В.П. *Научное наследие профессора Завадского И.В.: история и современность. К 140-летию со дня рождения*. Ростов-н/Д, Мини Тайп. 2015; 212 с.
4. Терентьев В.П., Гасанов М.З., Чесникова А.И., Батюшин М.М. «Судьбой и временем хранимы...». *К 100-летию кафедры госпитальной терапии*. Ростов н/Д, РостГМУ. 2016; 300 с.
5. Гасанов М.З., Терентьев В.П. *Очерки истории кафедры госпитальной терапии (с воспоминаниями, биографиями и портретами)*. Ростов-н/Д, РостГМУ. 2015; 200 с.

Информация об авторах

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3607-5832, e-mail: vpterentev@mail.ru.

Гасанов Митхат Зульфугарович – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5856-0404, e-mail: mitkhat@mail.ru.

Кузнецова Юлия Витальевна – студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5740-3009, ul.kuznetsova04@mail.ru

Information about authors

Vladimir P. Terentyev, MD, Doctor Med. Sci., Professor, Chief of Internal Medicine Department #1 of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: ORCID: 0000-0003-3607-5832, vpterentev@mail.ru.

Mitkhat Z. Gasanov, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine Department #1, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, ORCID: 0000-0001-5856-0404, mitkhat@mail.ru.

Julia V. Kuznetsova, student of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, ORCID: 0000-0002-5740-3009, ul.kuznetsova04@mail.ru

Получено / Received: 23.06.2021

Принято к печати / Accepted: 28.07.2021