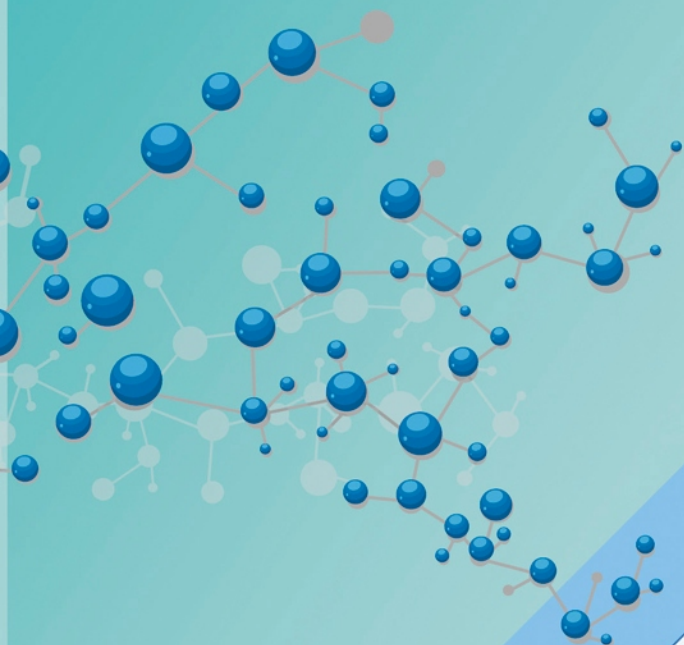


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 4 / 2021

Том 2
Vol. 2



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

T.2, №4, 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: 29.12.2021 Зак. 1176
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, №4, 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)
Kanoskii 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. Khaishcheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Postal address:

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

Registered by the Federal service for
supervision of communications, information
technology and mass communications
(Roskomnadzor)
ПН № 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: 29.12.2021 Order 1176
Circulation: 100. Price is free

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Кузнецов И.И., Сухорукова Н.В., Криштопа А.В., Осипова А.В. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	6-15
Крутиков Е.С., Вострикова А.Н., Крутикова М.С. ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ. ЧАСТЬ I	16-21
Глова С.Е., Разумовский И.В. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ	22-29

Мнение эксперта

Сычев Д.А. РОЛЬ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОПТИМИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА	30-32
--	-------

Оригинальные исследования

Веклич А.С., Козиолова Н.А. ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ АНЕМИИ И ЛАТЕНТНОМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТЕ	33-42
Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Гарина И.А. ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ 1 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ РАЗНОЙ МАССЕ ТЕЛА	43-48
Васильева И.Н., Чесникова А.И., Клименкова О.С., Бикметова А.М. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНСОМНИЕЙ	49-59
Арутюнян Л.В., Дроботы Н.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С АГ И ИБС	60-64
Резникова Е.А., Гордеева М.А., Бабаева А.Р. РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	65-72
Гончарова З.А., Гельпей М.А., Муталиева Х.М. НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА	73-78

Лекции

Елисеева Л.Н., Карташова С.В. РОЛЬ ДИАЦЕРЕИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА С ПОЗИЦИИ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ ПАТОГЕНЕЗА (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)	79-84
---	-------

Клинические случаи

Скибицкий В.В., Породенко Н.В., Звягинцева Ю.Г., Сиротенко Д.В., Запевина В.В., Брагина А.Н. АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	85-90
Батюшин М.М., Блинов И.М., Бондаренко Н.Б., Стефанова Е.Д., Батюшина А.М. РЕДКАЯ АНОМАЛИЯ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК – L-ОБРАЗНОЕ СРАЩЕНИЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	92-95
Кароли Н.А., Харламов В.Е., Зарманбетова О.Т. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ, ВЫЗВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕМ УВЛАЖНИТЕЛЯ ВОЗДУХА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	96-100
Балязина Е.В., Степанова А.Ю., Балязин В.А. ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА, L-АРГИНИНА И L-КАРНИТИНА ПРИ ПОСТКОВИДНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ У ЛИЦ С КИСТОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	101-104

CONTENTS:

Review

<i>Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Safronenko V.A., Kuznetsov I.I., Sukhorukova N.V., Krishtopa A.V., Osipova A.V.</i> FEATURES OF PHARMACOTHERAPY AT ELDERLY AND SENILE PATIENTS	6-15
<i>Krutikov E. S., Vostrikova A.N., Krutikova M.S.</i> HEPATORENAL SYNDROME – NEW INSIGHTS ABOUT PATHOGENESIS (PART I)	16-21
<i>Glova S.E., Razumovsky I.V.</i> CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION	22-29

Expert opinion

<i>Sychev D.A.</i> INFORMATION TECHNOLOGIES'S ROLE IN OPTIMIZING THE APPLICATION OF DRUGS IN CLINICAL PRACTICE: A VIEW OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST	30-32
---	-------

Origins

<i>Veklich A.S., Koziolova N.A.</i> FEATURES OF ACUTE DECOMPENSATION OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH ANEMIA AND LATENT IRON DEFICIENCY	33-42
<i>Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Garina I.A.</i> STUDY OF TYPE 1 VASCULAR ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION AT DIFFERENT BODY WEIGHTS	43-48
<i>Vasilieva I.N., Chesnikova A.I., Klimenkova O.S., Bikmetova1 A.M.</i> EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INSOMNIA	49-59
<i>Arutyunyan L.V., Drobotya N.V., Pirozhenko A.A., Kaltukova V.V.</i> FEATURES OF GENE POLYMORPHISM IN COMORBID PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE	60-64
<i>Reznikova E.A., Gordeeva M.A., Babaeva A.R.</i> THE PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS	65-72
<i>Goncharova Z.A., Gelpey M.A., Mutaliev H.M.</i> NON-MOTOR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE	73-78

Lectures

<i>Eliseeva L.N., Kartashova S.V.</i> THE ROLE OF DIACEREINS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS FROM THE POINT OF VIEW OF A NEW PARADIGM OF PATHOGENESIS	79-84
--	-------

Clinical cases

<i>Skibitskiy V.V., Porodenko N.V., Zvyaginceva U.G., Sirotenko D.V., Zapevina V.V., Bragina A.N.</i> ATYPICAL COURSE OF CROHN'S DISEASE (A CLINICAL CASE)	85-90
<i>Batiushin M.M., Blinov I.M., Bondarenko N.B., Stephanova E.D., Batiushina A.M.</i> RARE ANOMALY OF KIDNEY DEVELOPMENT – L-SHAPED FUSION	92-95
<i>Karoli N.A., Kharlamov V.E., Zarmanbetova O.T.</i> CLINICAL OBSERVATION OF INTERSTITIAL LUNG INJURY CAUSED BY THE USE OF HUMIDIFIER	95-100
<i>Baliazina E.V., Stepanova A.Y., Baliazin V.A.</i> THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF MELATONIN, L-ARGININE AND L-CARNITINE IN TREATMENT POST-COVID-19 PAIN SYNDROMES IN PERSONS WITH CYSTIC TRANSFORMATION OF THE PINEAL GLAND	101-104

Глубокоуважаемые коллеги!

В очередном номере журнала Вашему вниманию предлагается ряд обзоров, посвященных актуальным проблемам практического здравоохранения. Надеемся, что большой интерес у читателей вызовет обзор современных взглядов на проблему фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, подготовленный проф. Сафроненко А. В. с соавторами. Учитывая, что в последнее время меняется представление о патогенезе гепаторенального синдрома, большого внимания заслуживает анализ литературы, клинических и экспериментальных исследований, представленный в статье проф. Крутикова Е. С. с соавторами. Обзор Глова С. Е. и Разумовского И. В. посвящен одной из сложных проблем в клинической практике – фибрилляции предсердий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Опираясь на данные зарубежных и российских исследователей, авторы подробно описывают клинко-патогенетические особенности при сочетанной патологии и современные подходы к лечению таких больных.



Чрезвычайно интересной представляется статья член-корреспондента РАН Сычева Д. А. о роли информационных технологий в оптимизации применения лекарственных средств в клинической практике. Ссылаясь на результаты клинических исследований, автор доказывает, что применение компьютеризированных систем поддержки принятия врачебных решений может повысить эффективность и безопасность фармакотерапии ряда социально значимых заболеваний.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным вопросам острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, роли дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической нефропатии, уточнению патогенетических аспектов острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST, особенностям полиморфизма генов у коморбидных больных с артериальной гипертензией, поиску оптимальной терапии при сочетании артериальной гипертензии и инсомнии, многообразию немоторных симптомов на разных стадиях болезни Паркинсона. Надеемся, что результаты исследований заинтересуют врачей различных специальностей.

В клинической практике врачи нередко сталкиваются с суставной патологией у пациентов старшей возрастной группы. В лекции для практикующих врачей, подготовленной проф. Елисеевой Л. Н. и Карташовой С. В., представлены современные взгляды на патогенез остеоартрита, описаны дополнительные преимущества использования препаратов из группы диацереинов в связи с их противовоспалительным и хондропротективным эффектом.

Традиционно в номер включены статьи с описанием сложных клинических случаев.

Желаем приятного чтения и успехов в работе!

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

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, В.А. Сафроненко, И.И. Кузнецов, Н.В. Сухорукова, А.В. Криштопа, А.В. Осипова

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

Высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций среди пациентов пожилого и старческого возраста обусловлен несколькими причинами. Во-первых, возраст-ассоциированные изменения органов и систем приводят к соответствующим изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств и, как следствие, к атипичному течению нежелательных лекарственных реакций. Во-вторых, полиморбидность, зачастую имеющаяся у данной категории пациентов, обуславливает явление полипрагмазии, тем самым обостряя аспект межлекарственных взаимодействий – одного из факторов риска развития нежелательных лекарственных реакций. Наконец, низкая осведомленность представителей практического здравоохранения в этом вопросе становится причиной развития «фармакологических каскадов». При активном внедрении гериатрической фармакологии в практическое здравоохранение улучшится не только прогноз для данной когорты пациентов, но и качество их жизни.

Ключевые слова: гериатрическая фармакология, фармакотерапия, нежелательные лекарственные реакции, фармакодинамика, фармакокинетика

Для цитирования: Сафроненко А. В., Ганцгорн Е. В., Сафроненко В. А., Кузнецов И. И., Сухорукова Н. В., Криштопа А. В., Осипова А. В. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2 (4):6–15. DOI: 10.21886/2712–8156–2021–2–4–6–15

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

FEATURES OF PHARMACOTHERAPY AT ELDERLY AND SENILE PATIENTS

A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, V.A. Safronenko, I.I. Kuznetsov, N.V. Sukhorukova, A.V. Krishtopa, A.V. Osipova

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

The high risk of developing adverse drug reactions (ADRs) among elderly and senile patients is caused several reasons. Firstly, the age-associated changes organs and system cause certain changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs and, as a consequence, atypical ADRs. Secondly, polymorbidity, which is often present in this category of patients, causes the phenomenon of polypharmacy, thereby exacerbating the aspect of drug-drug interactions – one of the risk factors for the development of ADRs. Finally, low level of knowledge in this area healthcare practitioners causes reason developing of «pharmacological cascades». The active applying of geriatric pharmacology in clinical practices gives the chance do better live the quality of life and the prediction of diseases for elderly and senile patients.

Keywords: geriatric pharmacology, pharmacotherapy, adverse drug reactions, pharmacodynamics, pharmacokinetics

For citation: Safronenko A. V., Gantsgorn E. V., Safronenko V. A., Kuznetsov I. I., Sukhorukova N. V., Krishtopa A. V., Osipova A. V. Features of pharmacotherapy at elderly and senile patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2 (4):6–15. DOI: 10.21886/2712–8156–2021–2–4–6–15

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

Введение

Социально-экономические процессы в современном обществе обуславливают увеличение продолжительности жизни. Это ведет к «демографическому старению» населения и увеличению доли пожилых людей в нём. Так, согласно прогнозам, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. в глобальной популяции будет составлять 21% [1, 2].

Наряду с этим популяционный рост количества пожилых людей предопределяет соответствующие требования к качеству их жизни. В данном аспекте особое место, безусловно, занимает качество оказания медицинской помощи и, в частности, фармакотерапия [3, 4]. На сегодняшний день в лекарственной терапии лиц пожилого и старческого возраста можно выделить следующие проблемы:

- изменения фармакокинетики и фармакодинамики, обусловленные анатомо-физиологическими инволютивными изменениями в организме возрастных пациентов;
- высокий риск не всегда оправданной полипрагмазии среди коморбидных пациентов при ограниченной профилактике нежелательных лекарственных реакций (НЛР);
- снижение когнитивной сферы и, как следствие, отсутствие равноценного диалога между врачом и пациентом;
- низкий коплаенс на фоне чрезмерно частого самолечения высокоактивными лекарственными средствами (ЛС);
- асоциальность лиц пожилого и старческого возраста (одиночество, беспомощность, бедность), а также другие факторы [2–7].

Поиск и разработка путей решения вышеуказанных вопросов безопасности и эффективности медикаментозного лечения этой категории пациентов обуславливает создание нового раздела клинической фармакологии – гериатрической фармакологии [5, 8].

Проблема безопасности применения фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста

Частота встречаемости госпитализаций по поводу НЛР среди жителей развитых и развивающихся стран варьируется в пределах от 3,3 до 11,0% случаев соответственно. Наиболее частыми причинами являются реакции со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. При этом пожилой и старческий возрасты представляют собой один из главных факторов риска развития НЛР [3, 9–11].

Согласно данным литературы, обусловлено это высокой коморбидностью (рис. 1) среди пациентов данной группы и, как следствие, высоким риском полипрагмазии (рис. 2), то есть между возрастом пациента, количеством применяемых ЛС и возникновением НЛР имеется прямая зависимость [12, 13].

Следует отметить, что пациенты пожилого и старческого возраста в целом более чувствительны к НЛР, при этом клиническое их проявление может быть атипичным. Согласно данным мета-анализа, риск развития НЛР у лиц в возрасте 65 лет и старше в 4 раза выше, чем среди взрослого населения. Еще более уязвимы в этом

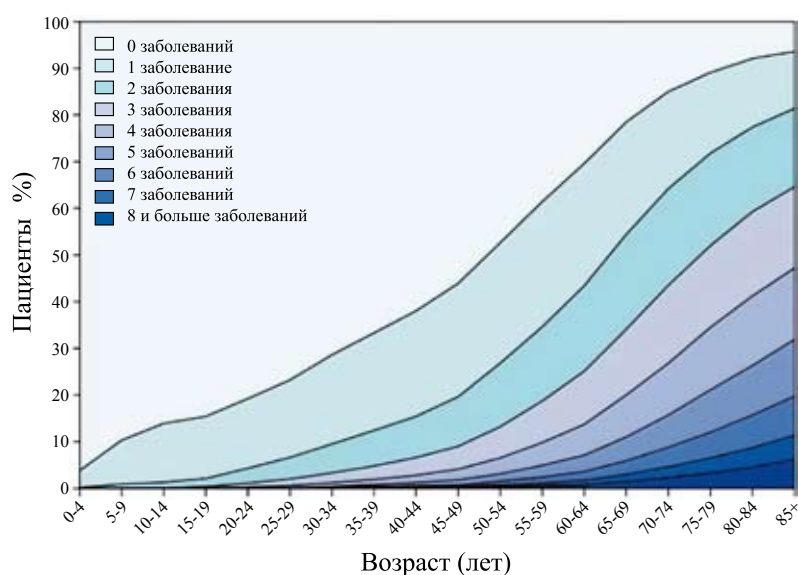


Рисунок 1. Соотношение возраста пациента и числа заболеваний [12]

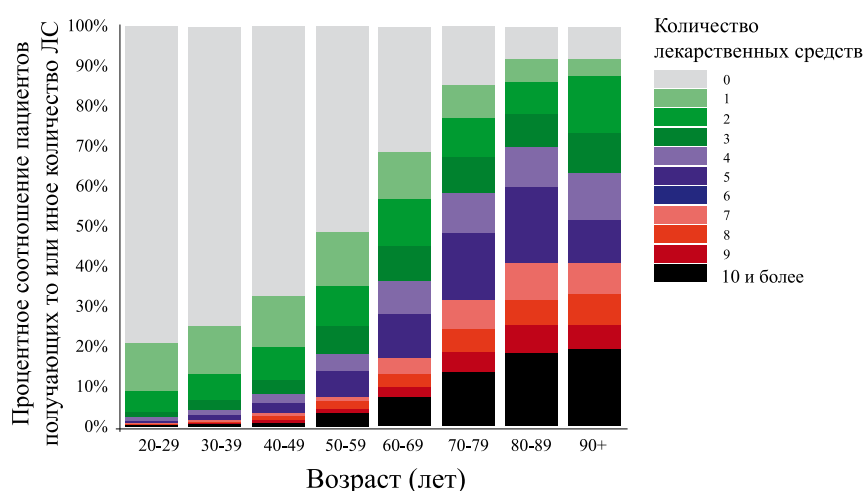


Рисунок 2. Полипрагмазия среди пациентов разного возраста [13]

отношении пациенты с гериатрическими синдромами, в том числе с синдромом старческой астении [2, 14, 15].

Коморбидность имеет место быть у преобладающего большинства пожилых пациентов. По данным зарубежных исследований, у 70–75% лиц пожилого и старческого возраста имеется до 4 нозологических единиц [15, 16]. В России можно наблюдать более широкий диапазон – от 5 до 8 сопутствующих заболеваний [2].

Зачастую данное состояние предшествует развитию гериатрических синдромов (головокружение, высокий риск падений, когнитивные дисфункции, недержание мочи и т.д.), течение которых ухудшается при неадекватной фармакотерапии. Вызвано это возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики

ЛС, некоторые из которых приведены таблице 1 [4, 9, 17–21].

Среднее число ЛС, ежедневно принимаемых пациентами в возрасте от 60 лет и старше в России, варьируется от 5,5 до 6,7 среди физически активных лиц и от 5,3 до 8,2 – среди неактивных. В США от 5 и более ЛС в неделю принимает свыше 40% пожилых пациентов, при этом около 50% пациентов получает хотя бы одно лишнее ЛС. Однако проблема полипрагмазии заключается не только в высокой частоте встречаемости этого явления, но и в корректной интерпретации данной дефиниции [2, 3, 22, 23].

Наиболее корректным является мнение о том, что полипрагмазия представляет собой применение ЛС, которые не показаны при данной нозологии, не имеют доказанной эффектив-

Таблица 1

Гериатрические синдромы и риск-ассоциированные ЛС

Гериатрические синдромы	ЛС/группы ЛС, обладающие негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, антидепрессанты, сахароснижающие, диуретики, ЛС, угнетающие AV-проводимость (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и др.), вазодилататоры (нитраты и др.)
Снижение когнитивных функций	Антихолинергические, бензодиазепины, антигистаминные, трициклические антидепрессанты
Недержание мочи	Альфа-адреноблокаторы, антидепрессанты, седативные, диуретики
Запор	Антихолинергические, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция.
Диарея	Антибиотики, ингибиторы протонной помпы, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

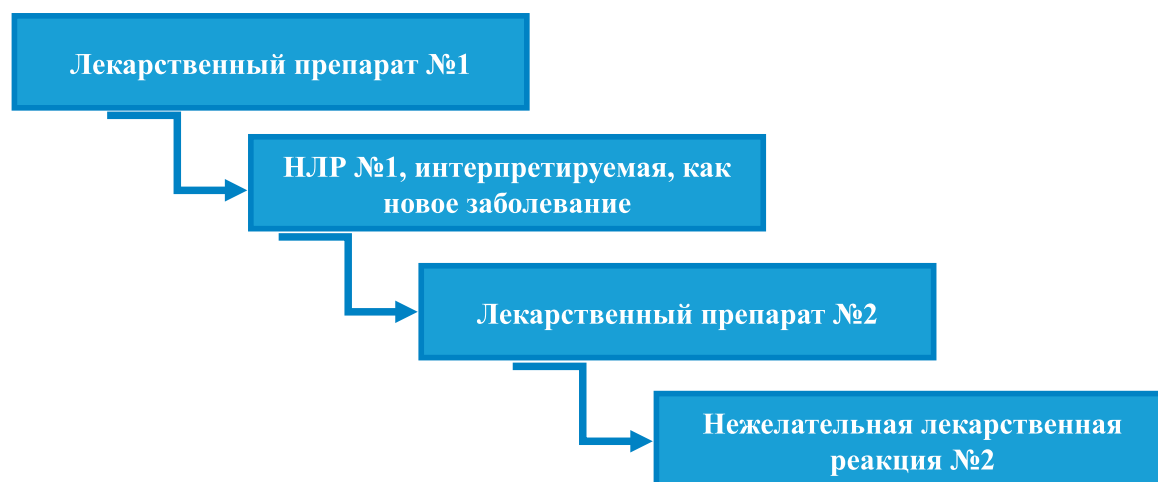


Рисунок 3. Каскад развития фармакологической полипрагмазии

ности, а также дублируют эффекты уже назначенных ЛС, например, врачом другой специальности [3, 22, 23].

Основными причинами полипрагмазии у пожилых являются одновременно ведение одного пациента врачами разных специальностей, многокомпонентные схемы фармакотерапии в виду низкой эффективности монорежимов, некорректные руководства по лечению различных заболеваний, а также ряд социально-экономических факторов (самолечение, «агрессивный» маркетинг ЛС в средствах массовой информации) [22–24].

Несомненно, возраст является фактором риска коморбидности, которая в свою очередь повышает риск полипрагмазии, однако последняя не всегда оправдана в клинической практике. В большинстве случаев это приводит лишь к повышению риска развития НЛР. В частности, НЛР у коморбидного пожилого или старческого возраста пациента с полипрагмазией может быть ошибочно принята врачом за новое заболевание, требующее дополнительной фармакологической коррекции (рис. 3) [3, 5, 6, 8, 22–26].

Это усугубляет сложившуюся «картину» лекарственного взаимодействия и приводит к развитию «фармакологических каскадов» (например: амлодипин → отеки → фуросемид → гипокалиемия → препараты калия) [2, 3, 22–24, 26].

Проблемы эффективности применения фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста

К сожалению, данные об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики, которые

позволили бы оценить эффективность проводимой современной медикаментозной терапии в пожилом возрасте имеются лишь в отношении ограниченного числа ЛС, поскольку большинство из них не были изучены в клинических исследованиях среди пациентов данной группы. На сегодняшний день пожилые пациенты зачастую исключаются из клинических исследований, что осложняет получение новых сведений. Так, по данным исследования PREDICT, было установлено, что из 251 проанализированных исследований по изучению сердечной недостаточности пациенты старшего возраста исключались только на основании возрастного ограничения в 25,5% случаев [27].

Однако возможные варианты изменений фармакокинетики (табл. 2) и фармакодинамики (табл. 3) ЛС у пациентов пожилого и старческого возраста могут быть спрогнозированы на основании анатомо-физиологических иволютивных изменений, затрагивающих абсолютно все органы и системы.

Для сердечно-сосудистой системы характерны фиброзные и жировые изменения миокарда, отложения амилоида, ослабление чувствительности и количества бета-адренергических рецепторов в миокарде, процессы ремоделирования миокарда и сосудов, кальциноз клапанного аппарата сердца, гиперкоагуляция и склонность к тромбозам;

В дыхательной системе происходят инволюция паренхимы лёгких, появление участков ателектаза, старческой эмфизема, антракоза, повышение вентиляции в верхушках лёгких и снижение её в базальных отделах, васкуляризации лёгких, силы дыхательных мышц, снижение жизненной

Таблица 2

Некоторые возрастные физиологические изменения, потенциально влияющие на фармакокинетику ЛС [38–43]

Возрастные физиологические изменения	Влияние на фармакокинетику ЛС
Снижение кислотности	Снижение абсорбции
Замедление моторики ЖКТ	Увеличение времени наступления C_{max}
Снижение гастроинтестинального кровотока	Снижение абсорбции из ЖКТ
Снижение печеночного кровотока	Повышение плазменной концентрации ЛС, обладающих феноменом «первого прохождения»
Снижение уровня плазменных белков	Повышение АУС для ЛС, вводимых внутривенно с высоким аффинитетом
Увеличение содержания жировой ткани	Увеличение $T_{1/2}$ для липофильных ЛС
Снижение содержания воды	Увеличение концентрации гидрофильных ЛС
Снижение массы активной печеночной ткани	Увеличение концентрации ЛС с преимущественной биотрансформацией в печени
Снижение активности оксидативных ферментов и ферментов системы цитохрома Р-450	Увеличение концентрации ЛС с преимущественной биотрансформацией в печени
Снижении функции почек	Увеличение концентрации ЛС с почечной экскрецией

Таблица 3

Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого и старческого возраста [40–43]

Особенности фармакодинамики	Примеры ЛС и их групп
Усиление выраженности эффекта ЛС и НЛР при использовании в терапевтических дозах	Блокаторы рецепторов к ангиотензину II, варфарин, верапамил, галоперидол, глибенкламид, диазепам, дилтиазем, дифенгидрамин, леводopa, мидазолам, фелодипин, эналаприл, морфин
Уменьшение выраженности эффекта (потребность в более высоких дозах) и увеличение риска НЛР	Альбутерол, бета-адреноблокаторы, фуросемид

ёмкости лёгких, остаточного объёма лёгких, увеличение физиологического мертвого пространства легких;

Для органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерны атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, потеря зубов, смещение или удлинение пищевода и снижение его эвакуаторной пищевода; нарушение моторной, снижение эвакуаторной и секреторной функции желудка, нарушение моторной, снижение эвакуаторной высасывающей функции кишечника, старческая инволюция стромы поджелудочной железы и паренхимы печени [35–37];

В выделительной системе наблюдаются старческая инволюция паренхимы печек с гломерулосклерозом, ухудшением почечного кровотока, снижением количества функционирующих нефронов, ремоделированием почечного сосудистого русла [36].

Важно отметить, что рассмотренные выше анатомо-физиологические изменения у лиц пожилого и старческого возраста затрагивают каж-

дый из этапов фармакокинетики ЛС (табл. 2).

На этапе абсорбции происходят следующие процессы:

- изменение скорости пассивной диффузии;
- изменение биодоступности ЛС;
- уменьшение всасывания ЛС (повышение рН желудочного содержимого может уменьшить всасывание карбоната кальция, который требует кислой среды для оптимального всасывания, что может увеличить риск запоров, поэтому пожилым людям следует рекомендовать препараты кальция в форме солей, например, цитрат кальция);
- снижение скорости активного транспорта ЛС (например, кальция, железа, витаминов);
- замедление абсорбции ЛС при трансдермальном применении и, как следствие, увеличение T_{max} (например, бензойная кислота, ацетилсалициловая кислота, кофеин и др.);

На этапе распределения происходят следующие процессы:

- уменьшение объёма распределения и уве-

личение концентрации в плазме для гидрофильных ЛС;

- увеличение объёма распределения и удлинения $T_{1/2}$ для липофильных ЛС (например, диазепама, хлордиазепоксида);
- увеличение свободных фракций ЛС, имеющих высокую (>90%) связь с белками плазмы крови (например, при снижении уровня сывороточного альбумина (варфарин, фенитоин)).

На этапе метаболизма происходят следующие процессы:

- изменения I фазы (СУР450-зависимой) печёночного метаболизма (обычно снижается на 30–40%);
- снижение клиренса и увеличение $T_{1/2}$ для ЛС, метаболизирующихся путём окисления (например, диазепам, теофиллин и др.);
- незначительное изменение клиренса ЛС, которые метаболизируются путём конъюгации и глюкуронирования (реакции II фазы);
- снижение (каждый год на 1% после 40 лет) пресистемного метаболизма (например, нитраты, пропранолол, фенobarбитал, нифедипин и др.);
- увеличение риска образования атипичных метаболитов (парацетамол, спиронолактон и др.);
- увеличение риска гепатоксичных эффектов ЛС (например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и др.);

На этапе элиминации происходят следующие процессы:

- снижение клиренса и увеличение $T_{1/2}$ для ЛС с преимущественно печёночным путем введения (например, пропранолол, лидокаин и др.);
- снижение клиренса (после 40 лет в среднем на 8 мл/мин./1,73 м² каждые 10 лет) и увеличение $T_{1/2}$ ЛС и их метаболитов за счёт снижения скорости клубочковой фильтрации (например, ривароксабан, гепарин, дигоксин, лизиноприл, фуросемид, гидрохлортиазид, канаглифлозин, дапаглифлозин, ситаглиптин, метформин, рисперидон, ЛС лития, ципрофлоксацин, левофлоксацин, тобрамицин, триметоприм, морфин, ранитидин, метоклопрамид, осельтамивир и многие другие ЛС из различных групп) [38–43].

Помимо описанных выше возраст-ассоциированных структурных и функциональных изменений органов и систем, у лиц пожилого возраста могут изменяться количество и чувствительность вне- и внутриклеточных рецепторов в эффекторном органе, способность клеток к ответу при связывании молекулы ЛС с рецептором. Помимо уменьшения количества и снижения чувствительности рецепторов в органах-мишенях, одновременно имеет место их функциональное истощение и снижение реактивности, что приводит к «извращению»

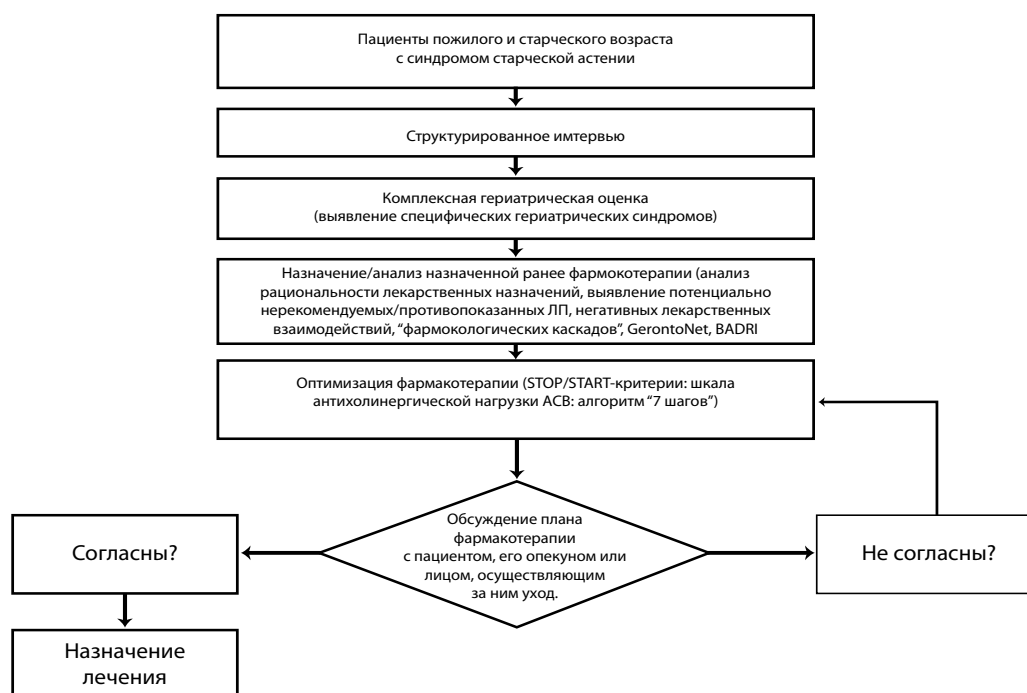


Рисунок 4. Алгоритм подбора фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении [24]

фармакодинамики ЛС. Это характеризуется развитием трудно прогнозируемых, нетипичных, порой даже парадоксальных реакций на терапевтическую дозу ЛС. Например, с возрастом снижаются количество и чувствительность бета-адренорецепторов, поэтому возможно снижение эффекта пропранолола и других бета₂-агонистов. Кроме того, пожилые пациенты особенно уязвимы в отношении центральных побочных эффектов, что обусловлено изменением количества рецепторов и медиаторов в ЦНС, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера [18, 19, 21, 44–47].

Развитию нетипичных реакций при применении ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, недостаток витаминов, ухудшение кровоснабжения тканей, относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе пожилых людей [3, 12, 16, 36].

Подход к лекарственной терапии пациентов пожилого и старческого возраста

На сегодняшний день основным источником, регламентирующим назначение адекватной фармакотерапии лицам пожилого и старческого возраста, в том числе и при наличии синдрома старческой астении, являются действующие клинические рекомендации от 2018 г. «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста», содержащие алгоритм подбора фармакотерапии для таких пациентов (рис. 4) [24].

В соответствии с данным алгоритмом на первом этапе нужно провести краткое интервью не только пациента, но и его родственника для оценки существующих рисков проведения лекарственной терапии, в том числе возможный уровень комплаенса. В последующем врачом должна быть произведена комплексная гериатрическая оценка (скрининговый опросник «Возраст не помеха», определение уровня креатинина, шкала Чайлд-Пью) [6, 24, 47, 48].

При выборе той или иной тактики лекарственной терапии пациента пожилого и старческого возраста следует принимать во внимание наличие других гериатрических синдромов, результаты оценки функционального статуса, когнитивные и эмоциональные нарушения и социальные проблемы [6, 24].

Для оценки отношения возможных рисков фармакотерапии и потенциальной её пользы, а также с целью профилактики НЛР рекомендовано использовать STOPP/START критерии, алгоритм «7 шагов», шкалы антихолинергической нагрузки, GerontoNet, BADRI. Каждая из перечисленных шкал имеет свою диагностическую ценность [6, 24, 49–51].

Цель применения STOPP/START-критериев заключается в получении ясных, основанных на данных доказательной медицины алгоритмов во избежание потенциально неблагоприятного или неоправданного назначения ЛС и для улучшения адекватности лекарственных назначений, предотвращения развития НЛР и снижения стоимости медикаментозной терапии. Шкала содержит в себе два типа критериев – STOPP-критерии (80 критериев) и START-критерии (34 критерия). В частности, STOPP-критерии направлены на скрининг потенциально неадекватных назначений ЛС пожилым пациентам: они позволяют исключить любые ЛС, не имеющие достаточной доказательной базы для их клинического использования; любое ЛС, назначенное сверх рекомендуемой продолжительности применения, когда продолжительность лечения четко определена; любые дублирующие назначения (например, два НПВС, петлевых диуретика, антикоагулянта и т.д.). START-критерии выявляют те ЛС, которые, напротив, неоправданно не были назначены пожилым пациентам (например, если клиническое состояние такого больного расценивается как тяжёлое и требует паллиативной фармакотерапии, то последующие лекарственные назначения следует делать с её учётом, то есть паллиативное лечение отменять нельзя) [24, 51].

Алгоритм «7 шагов» снижения риска полипрагмазии при фармакотерапии пожилых и старых пациентов позволяет врачу идентифицировать цели медикаментозного лечения, перечень жизненно важных ЛС, оценить избыточность проводимого медикаментозного лечения, достижения поставленных терапевтических целей у пациента «высокого риска», побочных эффектов ЛС, экономическую доступность лечения, а также определить, способен ли пациент придерживаться рекомендованной схемы лечения (уровень комплаентности) [24, 47–50].

Шкала GerontoNet оценки риска НЛР у пациентов пожилого и старческого возраста позволяет проанализировать предшествующие опыт фармакотерапии, сформулировать поведенческие рекомендации для пациента, в том числе особенности приема ЛС или образа жизни во время приема ЛС, осуществлять контроль за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, почек, печени, системы кроветворения и ЖКТ [24, 47–50].

На основании вышеизложенного могут быть сформулированы следующие принципы рациональной фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста:

1. При назначении медикаментозной терапии следует ориентироваться на чёткие показания к ней (критерии STOPP/START).

2. Перед началом и во время её проведения необходимо проводить оценку рисков на основании лекарственного взаимодействия и НЛР, в том числе комплаенса (алгоритм «7 шагов», шкала GerontoNet).

3. Производить коррекцию режима дозирования ЛС с учётом биохимических показателей функциональной активности печени и почек.

Выводы

Несмотря на длительное существование гериатрии как науки, масштабы внедрения в клиническую практику гериатрической фармакологии на сегодняшний день только набирают обороты. Обусловлено это не только расширением показаний к медикаментозной терапии среди лиц пожилого и старческого возраста, но и повышением частоты случаев эффективного выявления НЛР.

Несомненно, возрастные инволютивные изменения в органах и системах оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, повышая тем самым риск развития НЛР. Однако ведущей причиной их развития является низкая осведомлённость медицинских работников в вопросе рациональной фармакотерапии, а также недостаточное использование «инструментов» в целях её оптимизации (комплексная

гериатрическая оценка, применение специализированных шкал) в отношении пациентов пожилого и старческого возраста.

Повышение уровня информированности специалистов практического здравоохранения в данном вопросе будет способствовать активному внедрению специальных подходов к фармакотерапии, описанных в данной работе, среди пациентов старших возрастных групп, что, несомненно, снизит частоту НЛР. Популяризация данного направления также возможно поможет найти ответы на ряд других перспективных направлений в рамках гериатрической фармакологии [2, 5, 8, 24, 39–44], таких как следующие:

1. Оценка влияния хронической болезни почек на внепочечный метаболизм ЛС.

2. Создание рутинного метода оценки печёночного кровотока.

3. Изучение фармакодинамики ЛС нового поколения у пациентов старческого и пожилого возраста, в том числе при наличии синдрома старческой астении.

4. Оценка роли фармакогеномики.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1. Erratum in: *Lancet*. 2017;389(10064):e1. PMID: 27733281; PMCID: PMC5388903.
2. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А., Бевз А.Ю. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):94–100. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100
3. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.5.77-84
4. Tisdale J.E., Miller D.A. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
5. Петров В.И. Гериатрическая фармакология. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011;1(37):3–7. eLIBRARY ID: 16403672
6. Сычев Д.А. *Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения*. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб, 2018.
7. Franck L., Molyneux N., Parkinson L. Systematic review of interventions addressing social isolation and depression in aged care clients. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1395–1407. DOI: 10.1007/s11136-015-1197-y
8. Belovolov A.N., Kazakov I.I. Clinical pharmacology in geriatrics. *Medix Anti-aging*. 2012;1(25):50–55.
9. Angamo M.T., Chalmers L., Curtain C.M., Bereznicki L.R. Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. *Drug Saf*. 2016;39(9):847–857. DOI: 10.1007/s40264-016-0444-7
10. Hakkarainen K.M., Gyllenstein H., Jönsson A.K., Andersson Sundell K., Petzold M., Hägg S. Prevalence, nature and potential pre-ventability of adverse drug events — a population-based medical record study of 4970 adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):170–183. DOI: 10.1111/bcp.12314
11. Tandon V.R., Khajuria V., Mahajan V., Sharma A., Gillani Z., Mahajan A. Drug-induced diseases (DIDs): An experience of a tertiary care teaching hospital from India. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):33–39. DOI: 10.4103/0971-5916.162093
12. Hanlon P., Nicholl B., Jani B.D., Lee D., McQueenie R. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet Public Health*. 2018;3(7):e323–e332. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30091-4
13. Duerden M., Payne R. Polypharmacy – what is it and how common is it? *Prescriber*. 2014;25(21):44–47.
14. Beijer H.J., de Blaey C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46–54. DOI: 10.1023/a:1015570104121.
15. National Institute for Health and Care Excellence. *Multimorbidity: clinical assessment and management* (NICE Guideline 56), 2016.
16. Held FP, Blyth F, Gnjjidic D, Hirani V, Naganathan V, Waite LM, et al. Association Rules Analysis of Comorbidity and Multimorbidity: The Concord Health and Aging in Men Project. *J*

- Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5):625-31. DOI: 10.1093/gerona/glv181.
17. Vetrano DL, Foebel AD, Marengoni A, Brandi V, Collamati A, Heckman GA, et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *Eur J Intern Med.* 2016;27:62-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.025.
 18. Куликова М.И., Черняева М.С. Влияние полипрагмазии на когнитивные функции пациентов старческого возраста. *Медицинский алфавит.* 2019;1(3):49-50. eLIBRARY ID: 37131587
 19. Остроумова О.Д., Куликова М.И., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кочетков А.И., Парфенов В.А. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(3):11-18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18
 20. Ильина Е.С., Доскина Е.В., Богова О.Т., Болотокова А.В., Горбатенкова С.В., Головина О.В., и др. Лекарственный аудит, как профилактика падений у пациента старческого возраста. *Остеопороз и остеопатии.* 2020;23(2):57-58. eLIBRARY ID: 45432885
 21. Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Иващенко Д.В., Савельева М.И., Синицина И.И., Семенова Е.П., и др. Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетании применении психотропных и кардиологических лекарственных средств. *Нервно-мышечные болезни.* 2019;9(1):67-74. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-67-74
 22. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660.
 23. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(8):989-95. DOI: 10.1093/gerona/glv013.
 24. *Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста.* Клинические рекомендации МЗ РФ, 2018.
 25. Schjøtt J., Andreassen L.M., Dale H., Stokes Ch.L. Review of clinical questions submitted to Norwegian drug information centers concerning administration and dosage to older patients of relevance to patient-centric care. *Pharmaceutics.* 2021;13(1):105. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010105
 26. Van der Heyden J, Berete F, Renard F, Vanoverloop J, Devleeschauwer B, De Ridder K, et al. Assessing polypharmacy in the older population: Comparison of a self-reported and prescription based method. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(12):1716-1726. DOI: 10.1002/pds.5321.
 27. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med.* 2011;171(6):550-6. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.31.
 28. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, de Lima Silva S, de Oliveira JCPL, de Lourdes Assunção Araújo de Azevedo F, et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1954398. DOI: 10.1155/2020/1954398.
 29. Chinta S.J., Woods G., Rane A., Demaria M., Campisi J., Andersen J.K. Cellular senescence and the aging brain. *Exp Gerontol.* 2015;68:3-7. DOI: 10.1016/j.exger.2014.09.018
 30. Herrera M.D., Mingorance C., Rodríguez-Rodríguez R., Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev.* 2010;9(2):142-152. DOI: 10.1016/j.arr.2009.07.002
 31. Tesaro M., Mauriello A., Rovella V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Cardillo C., Melino G., Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281(5):471-482. DOI: 10.1111/joim.12605
 32. Trindade M., Oigman W., Fritsch Neves M. Potential role of endothelin in early vascular aging. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):33-40. DOI: 10.2174/1573402113666170414165735
 33. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R., Gismondi R.A., Oigman W. The role of rennin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(2):137-145. DOI: 10.1007/s40292-018-0252-5
 34. Nusbaum N.J. Aging and sensory senescence. *South Med J.* 1999;92(3):267-275. DOI: 10.1097/00007611-199903000-00002
 35. Loh KY, Ogle J. Age related visual impairment in the elderly. *Med J Malaysia.* 2004;59(4):562-8, quiz 569. PMID: 15779599.
 36. Halter J.B., Ouslander J.G., Tinetti M.E., Studenski S., High K.P., Asthana S., eds. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology.* 6 ed. New York: McGraw Hill, 2009.
 37. Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Возрастные изменения печени. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2017;9(1):110-116. eLIBRARY ID: 29024983
 38. Mangoni A.A., Jackson Sh. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6-14. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
 39. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):67-76. DOI: 10.1080/03602530902722679
 40. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843-853. DOI: 10.1016/s0531-5565-(03)00133-5
 41. Bowie M.W., Slattum P.W. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(3):263-303. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2007.10.001
 42. Trifiro G., Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):611-620. DOI: 10.2174/138920011796504473
 43. Cusack B.J., Vestal R.E. Clinical pharmacology: Special considerations in the elderly. In: Calkins E, Davis PJ, Ford AB, eds. *Practice of geriatric medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1986. P. 115-136.
 44. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрийбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(1):82-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-14
 45. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014;36(11):1489-1511.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.09.020.
 46. Molinari E, Spatola C, Pietrabissa G, Pagnini F, Castelnuovo G. The Role of Psychogeriatrics in Healthy Living and Active Ageing. *Stud Health Technol Inform.* 2014;203:122-33. PMID: 26630519.
 47. Mangoni A.A., Jarmuzewska A.E. Incorporating pharmacokinetic data into personalised prescribing for older people: challenges and opportunities. *European Geriatric Medicine.* 2021;12(3):435-442. DOI: 10.1007/s41999-020-00437-5
 48. Lavan A.H., Gallagher P.F., O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging.* 2016;11:857-866. DOI: 10.2147/CIA.S80280
 49. Samaranyake N.R., Layanthi S., Samaraweera D.G.S., Zumara M.S., Nawarathneraja T.S., Hettihewa M., et al. *Assessing the appropriateness of medicines among elderly using the, Modified STOP/START criteria for Sri Lanka.* 2018.
 50. *Drug research and development for adults across the older age span: Proceedings of a Workshop.* National Academies Press (US), 2021. DOI: 10.17226/2599

Информация об авторах

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

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

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

Кузнецов Игорь Игоревич, студент, лечебно-профилактический факультет; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3678-0427. e-mail: dr.kuznetsov.i@gmail.com

Сухорукова Наталия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3964-2137. e-mail: natasuh77@mail.ru

Криштопа Анна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: miss.annakrishtopa11@yandex.ru

Осипова Алиса Валерьевна, студент, лечебно-профилактический факультет; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5313-4833. e-mail: alisa.osipova99@mail.ru

Information about the authors

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

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

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

Igor I. Kuznetsov, student; general medicine; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3678-0427. e-mail: dr.kuznetsov.i@gmail.com

Natalya V. Sukhorukova, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-3964-2137. e-mail: natasuh77@mail.ru

Anna V. Krishtopa, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. e-mail: miss.annakrishtopa11@yandex.ru

Alisa V. Osipova, student; general medicine; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5313-4833. e-mail: alisa.osipova99@mail.ru

Получено / Received: 19.11.2021

Принято к печати / Accepted: 24.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-16-21

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ (ЧАСТЬ I)

Е.С. Крутиков, А.Н. Вострикова, М.С. Крутикова

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

Проведён анализ обзоров литературы, клинических исследований, экспериментальных исследований, клинических рекомендаций из баз данных PubMed / MedLine и eLIBRARY по ключевым словам «цирроз печени» и «гепаторенальный синдром». В соответствии с современными исследованиями представления о патофизиологии гепаторенального синдрома были пересмотрены в последние годы, отойдя от предположения, что развитие данной патологии связано только с почечной гипоперфузией вследствие развития периферической системной артериальной вазодилатации. На сегодняшний день изучается влияние сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной систем, системы коагуляции, гематологических изменений, дисфункции эндотелия, приема лекарственных препаратов и других факторов на развитие почечной дисфункции.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, патогенез, обзор литературы

Для цитирования: Крутиков Е.С., Вострикова А.Н., Крутикова М.С. Гепаторенальный синдром – современные представления о патогенезе (часть I). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4): 16-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-16-21

Контактное лицо: Марина Сергеевна Крутикова, marina_ua_22@mail.ru

HEPATORENAL SYNDROME: NEW INSIGHTS ABOUT PATHOGENESIS (PART I)

E. S. Krutikov, A.N. Vostrikova, M.S. Krutikova

S.I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

An analysis of literature reviews, clinical studies, experimental research, clinical recommendations from PubMed / Medline and ELIBRARY databases on keywords for “liver cirrhosis” and “hepatorenal syndrome” was carried out. In accordance with modern studies, the idea of the pathophysiology of hepatorenal syndrome was revised in recent years, departing from the assumption that the development of this pathology is associated only with renal hypoperfusion due to the development of peripheral systemic arterial vasodilation. Today, the effect of cardiovascular, immune, endocrine systems, coagulation systems, hematological changes, endothelial dysfunction, reception of drugs and other factors for the development of renal dysfunction is studied.

Keywords: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, pathogenesis, literature review

For citation: Krutikov E. S., Vostrikova A.N., Krutikova M.S. Hepatorenal syndrome – new insights about pathogenesis (part I). *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(4):16-21. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-16-21

Corresponding author: Marina S. Krutikova, marina_ua_22@mail.ru

Прогрессирование цирроза печени (ЦП) характеризуется развитием множества осложнений с поражением других органов и систем. Наибольшее внимание клиницистов и исследователей при заболеваниях печени привлекает гепаторенальный синдром (ГРС) [1,2].

Но кроме ГРС, при ЦП рассматриваются и другие виды патологии почек, такие как острое почечное повреждение (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП) или неострое почечное повреждение (нОПП) и ОПП, осложнившее ХБП.

ОПП при ЦП может протекать как постренальное почечное повреждение, которое встречается у менее 1% пациентов (мочекаменная болезнь у больных ЦП), как ренальное почечное повреждение, которое встречается в 30% случаев (острый тубулярный некроз). Наиболее часто у 70% пациентов развивается преренальное почечное повреждение – ГРС I типа или ГРС-ОПП (функциональное повреждение почек на фоне гиповолемии и гиперактивности эндогенных вазоактивных систем).

Хроническая болезнь почек (ХБП) при ЦП обусловлена целым рядом причин. Сюда относятся гломерулярные заболевания (IgA-нефропатия при алкогольном ЦП, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия и криоглобулинемический гломерулонефрит при смешанной криоглобулинемии при хронических вирусных гепатитах С и В); тубулоинтерстициальные и обменные заболевания (хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, сахарный диабет, подагра, ожирение); наследственные заболевания (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек). Одним из вариантов хронической болезни почек является ГРС II типа или ГРС-НОПП, который ассоциирован с одной или несколькими вышеуказанными причинами.

ОПП, осложнившее течение ХБП при ЦП представляет собой сочетание вышеуказанных патологических состояний, которые могут встречаться у таких пациентов, и связано оно не с патологией печени, а с наличием в анамнезе какой-либо патологией почек.

ГРС I типа (ГРС-ОПП) характеризуется быстрым снижением почечной функции, потенциально обратимой, повышением уровня креатинина в сыворотке до значения, в два раза превышающего исходный уровень, > 2,5 мг/дл и снижением на 50% 24-часового клиренса креатинина до уровня ниже 20 мл/мин. менее, чем за две недели. Прогноз ГРС I типа без трансплантации печени неблагоприятный: отмечается смертность 95,0% пациентов вследствие быстрого ухудшения функции почек в течение нескольких недель.

ГРС II типа (ГРС-НОПП) характеризуется почечной дисфункцией, прогрессирующей более 12-ти недель, при которой мочевины и сывороточный креатинин повышаются умеренно, при этом скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² при отсутствии других потенциальных причин болезней почек и ассоциируется с рефрактерным асцитом, что представляет собой основную клиническую проблему. Пациенты с ГРС-НОПП имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с ГРС-ОПП. ГРС-НОПП может трансформироваться в ГРС-ОПП [1–6].

Основной гипотезой развития ГРС последние 20 лет считалась выраженная периферическая системная вазодилатация, которая приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

РААС в данном случае чрезвычайно активна и поддерживает почки в состоянии вазоконстрикции. Снижение печеночной деградации ренина может быть важным фактором при ЦП, но активация системы ренин-ангиотензина вследствие первичной недостаточности почек и/или уменьшение эффективного объема плаз-

мы и сердечного выброса всё-таки считается более важным фактором [5,7]. В свою очередь под влиянием вазоконстрикторов, таких как эндотелин, тромбоксан A₂, фактор фон Виллебранда, простагландин F_{2α} и другие, происходит спазм внутрипеченочных сосудов [8, 9]. Проведённые исследования показывают, что изменения внутрипеченочного кровотока коррелируют с уровнем ренина в плазме крови. Вследствие активации РААС и симпатической нервной системы усиливается реабсорбция натрия и воды в дистальных канальцах нефрона, что усугубляет асцит и отеки в сочетании с нарушением синтеза альбумина в печени, в результате формируя порочный круг, и, как следствие, развивается азотемия и повышение уровня сывороточного креатинина [9].

Доказано, что и печёночная недостаточность и присоединение почечной дисфункции увеличивает восприимчивость больных ЦП к инфекции и тяжесть инфекционного процесса из-за изменений хемотаксиса нейтрофилов, окислительного метаболизма, фагоцитарной активности лейкоцитов, дегрануляции нейтрофилов, дисфункции фагоцитоза и апоптоза [10, 11].

В соответствии с современными исследованиями представления о патофизиологии ГРС были пересмотрены в последние годы, отойдя от предположения, что развитие данной патологии связано только с почечной гипоперфузией вследствие развития периферической артериальной вазодилатации.

Важное значение в развитии ГРС придается надпочечниковой недостаточности. У ряда пациентов с ЦП и бактериальной инфекцией отмечается снижение функции надпочечников, которое часто приводит к формированию ГРС. Одним из возможных механизмов развития надпочечниковой недостаточности при ГРС является региональная вазоконстрикция и цитокины, которые угнетают синтез кортизола корой надпочечников [12,13].

Пациенты с ЦП более склонны к развитию инфекционных осложнений, чем общая популяция. Причины этого многообразны и включают дефекты в барьерах, повышение проницаемости стенки кишечника для макромолекул и бактерий, синдром избыточного бактериального роста, бактериальную транслокацию, наличие дисфункции ретикуло-эндотелиальной системы, снижение количества и функционального состояния клеток Купфера, нарушение механизмов фагоцитоза микроорганизмов. Известно, что почечная дисфункция развивается у 30–40% пациентов с инфекционными осложнениями, несмотря на антибиотикотерапию и разрешение инфекции [13].

Бактериальная инфекция приводит к развитию синдрома системного воспалительного

ответа (ССВО), который способствует развитию гипотензии, почечной дисфункции, энцефалопатии и коагулопатии [14]. Бактерии и бактериальные продукты активируют иммунные механизмы, приводя к повреждению тканей и полиорганной недостаточности, включая синтез цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-1, которые инициируют и запускают воспалительный ответ, гемодинамические нарушения и изменения коагуляционной системы [15]. Уровень эндотоксинов повышен у пациентов с ЦП и имеет прямую зависимость от прогрессирования печеночной и почечной дисфункции [16]. Эти продукты стимулируют освобождение оксида азота (NO) и воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12) [15, 17]. NO является критическим медиатором при ССВО, его уровень увеличивается с ухудшением печеночной функции. Метаболиты NO играют роль в формировании реактивных форм кислорода и приводят к развитию клеточных некрозов и тормозят агрегацию тромбоцитов [17]. NO приводит к развитию рефрактерной гипотензии путем опосредованного влияния на гладкую мускулатуру и эндотелиальные клетки, что обуславливает повышение проницаемости капилляров для белковых макромолекул и системную гиперкоагуляцию с увеличением частоты тромботических осложнений [18, 19].

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, простагландин E2) неспособны уравновесить эффекты провоспалительных медиаторов, что приводит к развитию выраженной реакции на бактериальную инфекцию [20, 21].

Системный провоспалительный ответ в свою очередь может приводить к увеличению артериальной продукции вазодилататоров (например, оксид азота) и, следовательно, дополнительно происходит снижение системного сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови [13].

Кроме инфекционных осложнений при ЦП наблюдаются и расстройства коагуляции. У пациентов с ЦП происходит снижение синтеза факторов V, VII, X и протромбина, дефицит витамина K, наблюдаются количественные и качественные дефекты тромбоцитов. Расстройства коагуляции чаще встречаются у больных циррозом с ССВО [18], что может быть обусловлено более тяжелой печеночной дисфункцией. Кроме того, освобождение цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) при воспалительном ответе приводит к нарушению функции тромбоцитов, увеличивает фибринолиз, потребление факторов свертывающей системы крови и продукцию эндогенных веществ подобных гепарину [18, 19]. Наряду со снижением концентрации прокоагулянтных факторов, как правило, снижен и уровень эндогенных антикоа-

гулянтов (антитромбин, протеины C и S), всё это в совокупности поддерживает гемостатический баланс [19]. Однако сбалансированность системы гемостаза у пациентов с ЦП достаточно неустойчива и может быть нарушена под влиянием различных повреждающих факторов. При этом существует риск развития как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений.

Выраженность ГРС связана с апоптозом гепатоцитов, определяемым индексом апоптоза. Это отношение расщепленного каспазой кератин плазмы 18 (сK18; биомаркер апоптоза) к кератину 18 (K18; индикатор общей гибели клеток) [22], что подтверждает влияние системного воспаления и апоптоза на развитие ГРС. В крупном когортном исследовании показано, что у больных ЦП при возникновении острой печеночной недостаточности уровни провоспалительных цитокинов становились существенно выше, чем у пациентов с ЦП без неё. При этом выраженность почечной дисфункции была связана с увеличением маркеров воспаления (IL-6 и IL-8), но не с концентрацией ренина или копептина в плазме крови [23], что является свидетельством связи развития ГРС-ОПП с системным воспалением, а не с гемодинамической дисфункцией ОПП, как считали ранее. Кроме того, всё больше данных, демонстрирующих сходство природы воспаления при ГРС-ОПП с ОПП, развивающимся на фоне хронических системных заболеваний, в частности волчаночного нефрита [24].

В 2020 г. были опубликованы результаты обследования, где было установлено, что у пациентов с ЦП и ГРС диагностируется вторичная анемия средней и тяжелой степени в 72% случаев [25].

Анемия вызывает циркуляторную гипоксию ткани и приводит к ишемии. Ишемия почек – наиболее частая причина ГРС. Гипоксия и/или ишемия почечной ткани могут вызвать начальное повреждение канальцев [26].

Уменьшение количества циркулирующих эритроцитов и уровня гемоглобина у больных с ЦП связано с многими причинами [27–34]. Среди них геморрагический синдром на фоне развития портальной гипертензии и снижении синтетической функции печени; синдром гиперспленизма; недостаточное поступление железа, фолиевой кислоты, витамина B12; повышение продукции провоспалительных цитокинов, способных прямо или опосредованно изменять метаболизм железа, пролиферацию эритроидных предшественников, продукцию эритропоэтина и снижать продолжительность жизни эритроцитов [29]; уменьшение продукции эритроцитов в костном мозге вследствие снижения секреции почками достаточного количества эритропоэтина и нарушением клеточного цикла развития эритробластов; рибавирин-индуцированная

анемия на фоне проведения противовирусной терапии; прямой миелотоксический эффект гепатотропных вирусов и вызванные ими иммунологические нарушения [29–31]; нарушение синтеза гепсидина при хронических заболеваниях печени [35].

Другими предрасполагающими факторами ГРС у 10% пациентов при ЦП является интенсивное применение диуретических препаратов, приводящих к уменьшению объёма циркулирующей крови, использование аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибирующих образование простагландинов и ухудшающих экскрецию ионов натрия [36].

Влияние ЦП на деятельность сердечно-сосудистой системы изучено недостаточно, существует много нерешенных вопросов. Цирротическая кардиомиопатия определяет специфическую форму сердечной дисфункции, характеризующуюся сниженной сократительной реакцией на стрессовые стимулы и измененной диастолической релаксацией с электрофизиологическими аномалиями при отсутствии известного сердечного заболевания [37].

В настоящее время течение ЦП характеризуется полиорганностью поражения, которая связана с развитием портальной гипертензии. Развитие портальной гипертензии, портосистемных шунтов и бактериальной транслокации, приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α) и формированию эндотелиальной дисфункции [38]. При этом снижается системное сосудистое сопротивление из-за гиперпродукции оксида азота, аденозина брадикинина и других вазодилататоров [39].

С другой стороны, портальная гипертензия и периферическая вазодилатация активируют симпатическую нервную систему, антидиуретический гормон, РААС, которые влияют на функцию сердца за счёт увеличения постнагрузки и конечного диастолического давления в левом желудочке [40]. Уменьшение сердечного выброса и повышение давления в правом предсердии приводят к развитию гипоксии почечной ткани и венозному застою и снижению скорости клубочковой фильтрации [41]. Соответственно, сердечная дисфункция при ЦП ухудшает функцию почек при ГРС через связь печень – сердце – почки.

Влияние гипербилирубинемии на функциональное состояние почек изучается давно. Известно, что желчные кислоты обладают нефротоксическими свойствами [42].

Высокая концентрация сывороточного билирубина способствует обструкции канальцев почек желчными слепками. Гистопатологические исследования показывают, что внутриканальцевые цилиндры желчной кислоты выявляются у более 50% пациентов с ГРС-ОПП [41, 42].

Ещё одним интересным моментом является потенциальный провоспалительный эффект солей желчных путей и их роль в устойчивости к терлипессину при лечении ГРС. С другой стороны, существует множество доказательств того, что билирубин является антиоксидантом и защищает почки, способствуя уменьшению канальцевого апоптоза и тубулоинтерстициального воспаления, хотя этот факт ещё не подтвержден клиническими данными [43].

ОПП в контексте заболевания печени в основном описывается как гемодинамическое явление, но немногочисленные данные в медицинской литературе проливают свет на обструктивную роль билирубина в основном в дистальных канальцах. Пациенты с высоким уровнем билирубина и ГРС-ОПП имеют низкий терапевтический ответ на введение вазоконстрикторов из-за повышения сосудистого сопротивления в междолевых артериях [36]. Имеются данные о том, что у больных с хроническими заболеваниями печени с гипербилирубинемией развивается нарушение почечной гемодинамики за счёт повышения сосудистого сопротивления в междолевых артериях. Вклад холемической нефропатии в прогрессирование ГРС продолжает исследоваться [43].

Повышенное внутрибрюшное давление (> 12 мм рт. ст.) – недооцененная причина ОПП, что может сыграть роль в развитии ГРС у пациентов с рефрактерным асцитом. В 2008 г. проведено проспективное неконтролируемое исследование, в котором проводилась оценка краткосрочных эффектов парацентеза у пациентов с ГРС: после снижения внутрибрюшного давления происходит значительное улучшение клиренса креатинина [44].

Тщательный мониторинг параметров системной гемодинамики с восполнением плазмы для предотвращения развития постпарацентезной дисфункции кровообращения имеет первостепенное значение [36].

Гепаторенальный рефлекс активируется разрушением гепатоцитов с последующим уменьшением скорости образования в печени мочевонных факторов [45, 46]. Между почками и печенью имеется связь, предполагающая наличие осморецепторов, хеморецепторов и барорецепторов в печени, которые напрямую влияют на функцию почек через сложные нейронные цепи. Эта гипотеза была подтверждена несколькими экспериментальными исследованиями путём изменения осмолярности портальной крови и/или химического состава, а также изменения в портальном давлении. Одно исследование на животных показало, что активация внутрипеченочных аденозиновых рецепторов в ответ на снижение кровотока в воротной вене приводит к задержке натрия и воды в почках – аналогично, при ГРС [36].

Таким образом, ГРС является частым и опасным осложнением, которое характеризуется снижением ЦП почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Изучение его патогенетических механизмов является актуальной задачей. Проведённые исследования доказывают, что не только периферическая системная вазодилатация приводит к почечной дисфункции. В этом процессе играют важную роль состояние сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной систем, системы коагуляции, гемато-

логических изменений, приём лекарственных препаратов, обменные процессы, повышение внутрибрюшного давления, гепаторенальный рефлекс. Но, несмотря на успехи в изучении развития ГРС, многие вопросы пока остаются неизученными.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tujios S.R., Hyman L.S., Vazquez M.A., Larson A.M., Seremba E., Sanders C.M., et al. Acute Liver Failure Study Group. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:352–359. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.011.
2. Huelin P., Piano S., Solà E., Stanco M., Solà C., Moreira R., et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute on chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):438–445. e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
3. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *JHepatol*. 2019; 71(4):811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
4. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Шайде Н.Л. Патология почек при циррозе печени. Эффективная фармакотерапия. 2020;1(16):58–61. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-58-61
5. Нагимуллин Р.Р., Устимов Д.Ю., Давыдова В.Р., Шипулин Ф.А. Диагностические критерии гепаторенального синдрома и современные методы терапии (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко. 2017;4(2):6–11. DOI: 10.25199/2408-9613-2017-4-2-6–11
6. Саварина В.А., Мицура В.М., Скуратов А.Г., Мартымянова Л.А. Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома. Проблемы Здоровья и Экологии. 2020;65(3):49–55. eLIBRARY ID: 44229771
7. Mindikoglu A. L., Pappas S.C. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):162–177. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.041
8. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol*. 2015;7(3):443–459. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443
9. Русин В.И., Сирчак Е.С., Крч К.Л., Чобей С.М., Великоклад Л.Ю. Изменения уровней вазоактивных веществ в сыворотке крови у больных циррозом печени с асцитом и гепаторенальным синдромом. Медицинский алфавит. 2016;12(275):31–33. eLIBRARY ID: 26716945
10. Карзакова Л.М., Иванова А.Л., Кудряшов С.И., Соколова Е.В., Луткова Т.С. Иммуные механизмы развития гепаторенального синдрома при циррозе печени. *ActaMedicaEurasica*. 2020;3:7–19. DOI: 10.47026/2413-4864-2020-3-7-19
11. Soliman A.R., Ahmed R.M., Abdalla A., Soliman M., Saeed M. Impact of Enterobacteriaceae bacteremia on survival in patients with hepatorenal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:1311–1319. DOI: 10.4103/1319-2442.248293
12. Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):1067–1079. DOI: 10.1007/s10620-017-4471-8
13. Bunchorntavakul C., Chamroonkul N., Chavalitdharmong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*. 2016;8(6):307–321. DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.307.
14. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28:26–42. DOI: 10.1055/s-2008-1040319
15. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1944–53. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.024
16. Крутикова М.С., Наумова Н.В., Крутиков С.Н., Кацев А.М., Чернуха С.Н. Эндогенная интоксикация при изменении функционального состояния почек у больных циррозом печени. Таврический медико-биологический вестник. 2019;1(22):59–64. eLIBRARY ID: 38539088
17. Woźnica E.A., Inglot M., Ryszard K., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):547–551. DOI: 10.17219/acem/68363
18. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Cordoba J., et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437,1437.e1–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042
19. Plessier A., Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 2003;23(6):440–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2003.00870.x
20. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Емелина Т.А., Антонова Э.Р., Корнилова В.А. Цитокиновый статус больных циррозом печени вирусной этиологии. Международный научно-исследовательский журнал. 2015;3(34)IV:95–97. eLIBRARY ID: 23237747
21. Wu Y., Wang M., ZhuY., Lin S. Serum interleukin – 6 in the diagnosis of bacterial infection in cirrhosis patients: A meta – analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):5127–5132. DOI: 10.1097/MD.00000000000005127
22. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., Amoros A., Pavesi M., Mookerjee R. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. 2018;67:989–1002. DOI: 10.1002/hep.29581
23. Clària J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M. et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–64. DOI: 10.1002/hep.28740
24. Solà C., Solà E., Huelin P., Carol M., Moreira R., Cereijo U. et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int*. 2019;39(7):1246–1255. DOI: 10.1111/liv.14037
25. Bizid S, Yacoub H, Mohamed G, Ben Slimane B, Boughoula K,

- Ben Abdallah H, et al. Does Anemia Have a Potential Effect on Type 2 Hepatorenal Syndrome? Can J Gastroenterol Hepatol. 2020;2020:1134744. DOI: 10.1155/2020/1134744
26. Güngör G, Akyıldız M, Keskin M, Solak Y, Gaipov A, Bıyık M, et al. Is there any potential or additive effect of anemia on hepatorenal syndrome? Turk J Gastroenterol. 2016;27(3):273-8. doi: 10.5152/tjg.2016.16029
 27. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, Schwabl P, Bucsecs TA, Paternostro R, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. Liver Int. 2020;40(1):194-204. DOI: 10.1111/liv.14229
 28. Yuldasheva N.E., Karabaeva F.U., Tozhiddinov Kh.S., Abdurakhmanov Sh.A. Pathogenesis, diagnostics and treatment of anemia in viral hepatitis and liver cirrhosis. New day in Medicine. 2021;1(33):358-362. eLIBRARY ID: 46298810
 29. Шамсутдинова М. И., Рахманова У. У., Абидов Ф. О. Аспекты клинико-лабораторных данных заболеваний печени при гемолитической анемии. Вопросы науки и образования. 2018;23:130-132. eLIBRARY ID: 36292977
 30. Халифа И., Альпидовский В.К. Анемия при циррозах печени. Вестник РУДН. 2000;1:120-121. eLIBRARY ID: 9924736
 31. Сафонова М.В., Козлова И.В., Новосельцев А.Г. Анемия при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский медицинский журнал. 2011;6(92): 883-887. eLIBRARY ID: 17261531
 32. Богомолов П.О., Мацевич М.В., Буеверов А.О., Безносенко В.Д., Федосова Е.В., Петраченко М.Ю., и др. Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV-этиологии (генотип 1В). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;4(27):41-51. eLIBRARY ID: 30075868
 33. Деженкова А.В., Сысоева Е.П., Соловьева Т.И., Лукина Е.А. Характеристика метаболизма железа у больных с тромбозами портальной системы. Гематология и трансфузиология. 2016;1-51(61):15. eLIBRARY ID: 26068570
 34. Лихота О.С., Цикуниб А.Д. Особенности метаболизма и маркеры биохимических нарушений в печени при гепатитах. Наука: комплексные проблемы. 2017;1(9):4-11. eLIBRARY ID: 29214360
 35. Эсədов Э.М., Ахмедова Ф.Д., Абасова А.С. Роль гепсидина в обмене железа в организме человека (краткий обзор современной литературы). Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017;3 (24):60-63. eLIBRARY ID: 30518839
 36. Simonetto D. A., Gines P., Kamath P.S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. BMJ. 2020; 370: m2687. DOI: 10.1136/bmj.m2687.
 37. Møller S., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. 2018;69(4):958-960. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.006
 38. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abalde JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. Hepatology. 2010;52(6):2044-52. doi: 10.1002/hep.23918
 39. Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – current status and future directions. J Hepatol. 2014;61:912-924 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.047
 40. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. J Hepatol. 2013;58(1):51-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.027
 41. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. Gut. 2010;59(1):105-10. DOI: 10.1136/gut.2009.180570
 42. Krones E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, Fickert P. Cholemic Nephropathy - Historical notes and novel perspectives. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(4 Pt B):1356-1366. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.08.028
 43. Кашаева М.Д., Артюшин Б.С., Шевцов Д.А. Особенности почечной гемодинамики при гипербилирубинемии. Вестник Новгородского государственного университета. 2017;8(106):46-49. eLIBRARY ID: 32610948
 44. Umgelter A, Reindl W, Wagner K, Franzen M, Stock K, Schmid RM, et al. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. Crit Care. 2008;12(1):R4. DOI: 10.1186/cc6765
 45. Arroyo V. A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis. J Hepatology. 2013;58(5): 850-852. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.037
 46. Ohashi N, Tsuji N, Naito Y, Iwakura T, Isobe S, Ono M, et al. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. Hepatol Res. 2013;43(11):1156-62. DOI: 10.1111/hepr.12068

Информация об авторах

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-5754-4418; e-mail: nephrostar@yandex.ru.

Вострикова Александра Николаевна, студент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-5100-1535; e-mail: ip4ne@mail.ru.

Крутикова Марина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0001-6200-8524; e-mail: marina_ua_22@mail.ru.

Information about the authors

Evgeniy S. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Propedeutics of Internal Medicine, S. I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5754-4418; e-mail: nephrostar@yandex.ru.

Aleksandra N. Vostrikova, student, Chair of Internal Medicine No. 1, S. I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5100-1535; e-mail: ip4ne@mail.ru.

Marina S. Krutikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Internal Medicine No. 1, S. I. Georgievsky Medical Academy, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0001-6200-8524; e-mail: marina_ua_22@mail.ru.

Получено / Received: 17.08.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021

© Глова С.Е., Разумовский И.В., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-22-29

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Е. Глова, И.В. Разумовский

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

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) имеет тесную взаимосвязь с развитием сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (ФП). В патогенезе развития ФП у пациентов с ХОБЛ имеют значение снижение оксигенации, гиперкапния, лёгочная гипертензия, диастолическая дисфункция, окислительный стресс, воспаление, изменения размера предсердий, а также использование респираторных препаратов для лечения ХОБЛ. Понимание взаимосвязи между ХОБЛ и ФП имеет особое значение, поскольку наличие аритмии оказывает значительное влияние на смертность, особенно при обострениях ХОБЛ. При наличии ХОБЛ у пациентов с ФП наблюдается более быстрое прогрессирование ФП, рецидивы ФП после катетерной абляции, а также увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение основного заболевания, коррекция гипоксии и кислотно-щелочного дисбаланса является терапией первой линии для пациентов с ХОБЛ, у которых развивается ФП. Кардиоселективные β -адреноблокаторы безопасны и могут применяться при ХОБЛ. Абляция при ФП является эффективной и безопасной, а также улучшает качество жизни этих пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, фибрилляция предсердий, патофизиологические механизмы развития, лечение, прогноз, обзор

Для цитирования: Глова С.Е., Разумовский И.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и фибрилляция предсердий. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(4):22–29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-22-29

Контактное лицо: Светлана Евгеньевна Глова, glova_svetlana@mail.ru

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION

S.E. Glova, I.V. Razumovsky

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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a close relationship with the development of heart failure and atrial fibrillation (AF). In the pathogenesis of AF in patients with COPD, decreased oxygenation, hypercapnia, pulmonary hypertension, diastolic dysfunction, oxidative stress, inflammation, changes in atrial size, and the use of respiratory drugs for the treatment of COPD are important. Understanding the relationship between COPD and AF is of particular importance because the presence of arrhythmias has a significant impact on mortality, especially in exacerbations of COPD. In the presence of COPD, patients with AF have a more rapid progression of AF, recurrence of AF after catheter ablation, and an increase in mortality from cardiovascular diseases. Treatment of the underlying disease, correction of hypoxia and acid-base imbalance is the first line therapy for patients with COPD who develop AF. Cardioselective β -blockers are safe and can be used for COPD. AF ablation is effective and safe and improves the quality of life of these patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation, pathophysiological mechanisms of development, treatment, prognosis, review

For citation: Glova S. E., Razumovsky I. V. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(4):22–29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-22-29

Corresponding author: Svetlana E. Glova, glova_svetlana@mail.ru

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Общая распространенность среди мужчин в возрасте 30 лет и старше составляет 14,3% (95% ДИ: 13,3–15,3%) по сравнению с 7,6% (95% ДИ: 7,0–8,2%) у женщин [2]. ХОБЛ в настоящее время является четвертой по распространенности причиной смерти в мире и, по прогнозам, станет третьей к 2030 г. при отсутствии вмешательств, направленных на устранение факторов риска, особенно курения, воздействия продуктов сгорания топлива и загрязнения окружающей среды [2]. Одной из наиболее часто встречающейся аритмией при ХОБЛ является фибрилляция предсердий (ФП), и именно она связана с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов [3]. Установлено, что ХОБЛ независимо связана с ФП [4,5], но точные патофизиологические механизмы сложны и до конца не изучены. Наличие ФП у пациентов с ХОБЛ ухудшает прогноз, в то время как наличие ХОБЛ у пациентов с ФП также оказывает определенное влияние на прогрессирование ФП, успех кардиоверсии, исходы абляции и смертность. Специальные лекарства и терапевтические эффекты могут улучшить прогноз в этой популяции.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких и фибрилляция предсердий

Накопленные доказательства указывают на то, что ХОБЛ связана с ФП [4,5]. Copenhagen City Heart Study показало, что уменьшение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) является независимым предиктором начала ФП [6]. В исследовании ARIC после многопараметрической корректировки традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отношение рисков (ОР) ФП при сравнении самого низкого и самого высокого квартилей ОФВ1 составило 1,37 (95% ДИ: 1,02–1,83) для белых женщин, 1,49 (95% ДИ: 1,16–1,91) – для белых мужчин, 1,63 (95% ДИ: 1,00–2,66) – для чернокожих женщин и 2,36 (95% ДИ: 1,30–4,29) – для чернокожих мужчин [7]. Крупное популяционное когортное исследование Malmo Preventive Project установило, что ОФВ1 был обратно пропорционален заболеваемости ФП [ОР: 1,39 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,16–1,68; $p = 0,001$) для женщин и ОР: 1,20 (95% ДИ: 1,13–1,29; $p < 0,0001$) для мужчин] [8]. Форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) также обратно пропорциональна частоте возникновения ФП [ОР: 1,20 (95% ДИ: 1,03–1,41; $p = 0,020$) для женщин и ОР: 1,08 (95% ДИ: 1,02–1,14; $p = 0,01$) для

мужчин] [8]. В недавнем исследовании Конеспу et al. выявлено, что ХОБЛ была связана с повышенной вероятностью ФП или трепетания предсердий (23,3% против 11,0%, соответственно, $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами без ХОБЛ [9]. ХОБЛ также ассоциируется с послеоперационной ФП [10]. Было доказано, что при острых обострениях ХОБЛ нарушение лёгочной функции, гиперкапния и высокие значения артериального давления в лёгочной артерии являются независимыми предикторами развития ФП [11].

Патофизиологические механизмы, влияющие на хроническую обструктивную болезнь лёгких и фибрилляцию предсердий

Исследования, изучающие влияние гипоксии на электрофизиологию предсердий, дали противоречивые результаты. В экспериментальных моделях Krause et al. не наблюдали электрофизиологических эффектов, приводящих к увеличению возникновения ФП в условиях глубокой гипоксемии [12]. Аналогичные результаты были получены Stevenson et al. которые не смогли показать влияние гипоксии на рефрактерность предсердий. Их результаты свидетельствуют против прямого электрофизиологического эффекта гипоксии, но нельзя исключить косвенное аритмогенное влияние через активацию симпатической нервной системы [13]. Вызванная гипоксией экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) регулируется индуцируемым гипоксией фактором-1 альфа (HIF-1 α), транскрипционным фактором для VEGF, который является модулятором для восприятия и реагирования на изменения концентрации кислорода [14]. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), приводящей к десмоплазии, увеличивается в фибриллирующих предсердиях и может способствовать структурному ремоделированию предсердий [14]. Возможно, что активирующая регуляция HIF-1 α /VEGF участвует в усилении экспрессии MMP-9 в условиях гипоксии [14]. Su et al. установили, что HIF-1 α способствует экспрессии трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток и MMP-9 и таким образом участвует в фиброзе предсердий [15]. У пациентов с ХОБЛ также было обнаружено удлинение QTc по сравнению с контрольной группой [16]. В исследовании ARIC изучался удлинённый интервал QT, скорректированный с использованием формулы Фрамингема (QTc) в качестве предиктора возникновения ФП, и было показано, что удлинённый интервал QTc прогнозирует примерно двукратное повышение риска ФП [17]. Интервал QTc отражает эффективный рефрактерный период предсердий

(AERP), предполагая, что интервал QTc может использоваться как маркер рефрактерности предсердий, имеющий значение для оценки риска ФП и терапевтических стратегий [18].

Гиперкапния также связана с возникновением ФП при ХОБЛ. Гиперкапния вызывает увеличение рефрактерности и значительное замедление проводимости миокарда предсердий [19]. Возвращение CO_2 к норме приводит к быстрому возвращению рефрактерности к исходным уровням, но замедление проводимости сохраняется, что позволяет предположить, что гиперкапния может способствовать развитию ФП после коррекции гиперкапнии [19]. Гиперкапния и гипоксемия вызывают сужение лёгочных артериол, что приводит к лёгочной гипертензии. Лёгочная гипертензия приводит к дилатации правого предсердия и увеличению трансмурального давления на эндокардиальные сосуды, изменяя распределение кровотока, что может вызывать аритмию [11]. При обострениях ХОБЛ ФП чаще встречается у пациентов с более высоким уровнем $PaCO_2$ и более высокими значениями систолического давления в лёгочной артерии [11].

В последнее время появилось представление о том, что в предсердиях пациентов с ХОБЛ может присутствовать длительное и неоднородное распространение деполяризации. В недавнем исследовании Asa et al. показали, что удлинённые времена внутрипредсердного проведения, измеренные с помощью двумерного или тканевого доплеровского исследования, независимо связаны с соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ [20]. Дисперсия зубца Р (PWD) (разница в максимальной и минимальной продолжительности зубца Р) также оказалась независимым фактором риска развития ФП [21]. PWD была больше в острой фазе, чем в стабильной, и больше у пациентов с более частыми обострениями, что позволяет предположить, что PWD может быть целью для прогнозирования, профилактики и лечения острых обострений ХОБЛ [22]. Длительность Р-волны и интервал PQ являются факторами риска развития ФП у пациентов с Р pulmonale, а длительность Р-волны сильно коррелирует с интервалом PQ >150 мс [23].

ХОБЛ способствует диастолической дисфункции желудочков [24]. Диастолическая дисфункция левого желудочка связана с тяжестью заболевания и может служить другим возможным патофизиологическим механизмом инициации и сохранения ФП [24]. Также дисфункция правого желудочка и повышенное давление в лёгочной артерии связаны с индексом объема правого предсердия у пациентов с лёгочной гипертензией вследствие ХОБЛ и способствуют развитию ФП [25].

Окислительный стресс и воспаление представляют собой основные патогенетические ме-

ханизмы ХОБЛ, а также участвуют в инициации и сохранении ФП [26]. Поэтому можно предположить, что окислительные и воспалительные реакции, связанные с ХОБЛ, могут способствовать развитию ФП.

Респираторные препараты и фибрилляция предсердий

Было показано, что применение препаратов для лечения ХОБЛ ускоряет развитие ФП. Использование β -агонистов короткого и длительного действия может повысить риск ФП при ХОБЛ. β -агонисты могут вызывать аритмогенность из-за воздействия на хронотропию, деполяризацию, реполяризацию и распределение калия в клетках, опосредованных β -адренорецепторами. Укорочение рефрактерности предсердий может способствовать индукции ФП и объяснять повышенную частоту аритмий при ХОБЛ [28].

Антихолинергические препараты подавляют парасимпатический контроль частоты сердечных сокращений, что связано с увеличением частоты тахикардий [29]. Исследователи Lung Health Study сообщили об относительном риске госпитализаций из-за наджелудочковой тахикардии 4,5 (95% ДИ: 0,97–20,8), связанного с использованием ингаляционного ипратропия короткого действия по сравнению с плацебо [30]. Ogale и др. также сообщили о повышенном риске аритмии, связанной с использованием ипратропия [31], однако эти результаты не были подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях тиотропия [32].

Метилксантиновые препараты, такие как теофиллин и аминофиллин, также вызывают ускорение развития ФП [33]. Ответственные механизмы включают эффекты деполяризации и истощение электролитов с повышенной экскрецией калия и магния с мочой. В исследовании «случай-контроль» кратковременное применение теофиллина было связано с повышенным риском ФП [33].

Использование глюкокортикоидов было связано с почти двукратным повышением риска ФП [34]. Несмотря на то, что среди пользователей ингаляционных стероидов не было обнаружено повышенного риска аритмий в целом, пероральные стероиды были связаны с ФП. По-видимому, несколько механизмов вовлечены в развитие ФП у пациентов, получавших кортикостероиды. Длительное применение глюкокортикоидов связано с повышенным риском атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета, увеличения левого предсердия, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца, состояний, которые являются хорошо известными факторами риска ФП. Также было высказано предположе-



Рисунок 1. Графическое изображение основных патофизиологических механизмов, связывающих ХОБЛ и ФП

ние о том, что высокие дозы кортикостероидов опосредуют отток калия через прямое действие на клеточную мембрану, вызывая аритмии. Более того, повышенный риск ФП, у пациентов, использующих высокие дозы, предполагает, что кортикостероиды могут иметь прямой аритмогенный эффект.

Патофизиологические механизмы, влияющие на развитие ФП при ХОБЛ, представлены на рис. 1.

Прогностическое значение фибрилляции предсердий при хронической обструктивной болезни лёгких

Чрезвычайно важно учитывать прогноз и развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП и ХОБЛ. BODE Index – это многомерная система оценки, которая оценивает индекс массы тела, выраженность обструкции дыхательных путей, одышку и переносимость физических нагрузок у пациентов с ХОБЛ, а также прогнозирует смертность и отдалённые результаты. У пациентов с более высокими показателями BODE Index значительно чаще встречаются аритмии, а именно наджелудочковая тахикардия, ФП и трепетание предсердий [35].

Шкала DECAF объединила пять предикторов смертности (шкала одышки MRC, эозинопения, консолидация, ацидемия и ФП) у пациентов с ХОБЛ [36]. Оценка по шкале DECAF проста

и является более эффективным предиктором смертности госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ, она показала лучшие прогностические результаты, чем шкала CURB-65, и может помочь клиницистам более точно предсказать прогноз и уровень помощи для улучшения результатов лечения.

С другой стороны, наличие ХОБЛ у пациентов с ФП, по-видимому, оказывает специфическое влияние на прогрессирование ФП и смертность. Артериальная гипертензия, возраст, перенесённый инсульт или транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ и сердечная недостаточность являются независимыми предикторами прогрессирования ФП [37]. Основываясь на этих параметрах, de Vos et al. разработали шкалу НАТСН (сокращение от артериальной гипертензии, возраста, перенесённой преходящей транзиторной ишемической атаки или инсульта, ХОБЛ и сердечной недостаточности), которая независимо предсказывает прогрессирование ФП. Поскольку показатель НАТСН коррелирует с возникновением ФП, его можно использовать для отбора пациентов для усиленного мониторинга ЭКГ. Оценка НАТСН также может использоваться в качестве предиктора новых эпизодов ФП после оперативных вмешательств и полезна для прогнозирования краткосрочного успеха электрической кардиоверсии ФП на ранних стадиях [38]. Однако в исследовании Kochhäuser et al. сообщили, что оценка НАТСН является плохим предиктором прогрессирования ФП (площадь

под кривой 0,54), тогда как диаметр левого предсердия 45 мм (отношение шансов – 3,46, $P < 0,001$) и сердечная недостаточность (отношение шансов – 3,11, $P = 0,036$) были сильными и независимыми предикторами прогрессирования ФП [39].

Euro Heart Survey по ФП было направлено на то, чтобы дать представление о современной кардиоверсии ФП в реальной практике и определить предикторы как немедленного, так и долгосрочного успеха. Было установлено, что отсутствие ХОБЛ прогнозирует успешную электрическую кардиоверсию и поддержание синусового ритма в течение одного года [40]. В исследованиях также оценивалась эффективность и безопасность лечения ФП с помощью радиочастотной катетерной абляции у пациентов с ХОБЛ. Roh et al. исследовали электроанатомические изменения в лёгочных венах у пациентов с хроническими заболеваниями лёгких с ФП и оценили их влияние на результаты катетерной абляции [41]. Они сообщили, что эффективность катетерной абляции сопоставима с таковой у пациентов с нормальной функцией лёгких. Цель другого исследования под руководством Gu – изучить влияние ХОБЛ на исходы катетерной абляции у пациентов с ФП с точки зрения рецидивов и качества жизни [42]. Несмотря на то, что наличие ХОБЛ предсказывало более частое рецидивирование после однокатетерной абляции у пациентов с ФП, значительное улучшение качества жизни наблюдалось в популяции пациентов с ХОБЛ после абляции [42]. Наличие ХОБЛ может также увеличить риск ишемического инсульта у пациентов с ФП [43]. Nadeem и др. установили, что ФП в сочетании с ХОБЛ является более сильным предиктором ишемического нарушения мозгового кровообращения, чем только ФП или только ХОБЛ [43]. В программе EURObservational Research Programme (EORP-AF) было доказано, что ХОБЛ широко распространена у европейских пациентов с ФП и связана с более высокими показателями сердечно-сосудистой смерти, смерти от всех причин и комбинированной точкой любого тромбэмболического события/кровотечения/смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Также годовое наблюдение в регистре EORP-AF дало картину современного использования оральных антикоагулянтов (ОАК) у европейских пациентов с ФП и показало низкую частоту тромбэмболических и геморрагических событий у пациентов с ФП, хотя смертность была высокой. Общий уровень использования ОАК в целом был высоким (84,9%), была очевидна значительная географическая неоднородность в назначении новых ОАК или антагонистов витамина К. Применение ОАК было связано с более низким риском всех основных неблагоприятных исходов.

Все виды лечения были связаны с более низким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин [45, 46].

По данным Huang и др., наличие ХОБЛ у пациентов с ФП является независимым фактором риска общей смертности в течение одного года и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [47]. Кроме того, данные исследований ROCKET AF [48] и ARISTOTLE [49] показали, что ХОБЛ тесно связана со смертностью от всех причин при ФП.

Антиаритмическая терапия и вмешательства при фибрилляции предсердий при хронической обструктивной болезни лёгких

Лечение ХОБЛ у пациентов с сопутствующей ФП должно быть таким же, как и у пациентов без ФП [50]. Имеющиеся данные свидетельствуют об общем приемлемом профиле безопасности для использования β -агонистов длительного действия, холинолитиков и ингаляционных кортикостероидов. Напротив, следует соблюдать осторожность при использовании β -агонистов короткого действия и теофиллина, которые могут ускорить ФП и ухудшить контроль сердечного ритма.

У пациентов с ХОБЛ, у которых развивается ФП, лечение основного заболевания лёгких и коррекция гипоксии и кислотно-щелочного дисбаланса имеют первостепенное значение и представляют собой терапию первой линии [50]. Пропафенон следует применять с осторожностью у пациентов со значительным бронхоспазмом, тогда как их можно безопасно применять у пациентов с ХОБЛ. Дилтиазем и верапамил хорошо переносятся и эффективны. Также можно использовать амиодарон или дигоксин в комбинации с блокаторами кальциевых каналов. Было показано, что раннее профилактическое введение амиодарона пациентам с ХОБЛ после аортокоронарного шунтирования снижает риск развития ФП. Использование β -адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями вызывает споры, и в результате их назначают недостаточно, несмотря на растущие данные, подтверждающие их безопасность и эффективность. Текущие данные подтверждают, что ХОБЛ не является противопоказанием для терапии кардиоселективными β -адреноблокаторами. Использование β -блокаторов у пациентов с ХОБЛ может не только снизить риск общей смертности, но и снизить риск обострений ХОБЛ [51]. Кардиоверсия должна быть предпринята у пациентов с ХОБЛ, которые становятся гемодинамически нестабильными в результате пароксизмальной ФП. У пациентов, невосприимчивых к медикаментозной терапии, можно рассмотреть

возможность абляции атриовентрикулярных узлов. Доказано, что абляция при ФП является эффективной и безопасной и улучшает качество жизни при ХОБЛ. Однако необходимы дополнительные исследования с большим размером выборки и долгосрочным наблюдением для оценки эффективности и безопасности лечения ФП с помощью катетерной абляции, а также с различными типами операций при ХОБЛ [52].

Заключение

Всё больше данных указывает на то, что ХОБЛ связана с ФП. Наличие ФП при ХОБЛ оказывает значительное влияние на смертность, в то время как наличие ХОБЛ при ФП оказывает специфическое влияние на прогрессирование ФП, успех кардиоверсии, исходы абляции и смертность. Полное выяснение патофизиологических

механизмов, влияющих на ХОБЛ и ФП, откроет возможность для улучшения терапевтических возможностей и снижения смертности у этих пациентов. Лечение основного заболевания легких и коррекция гипоксии и кислотно-щелочного дисбаланса представляет собой терапию первой линии для пациентов с ХОБЛ, у которых развивается ФП. β -адреноблокаторы традиционно противопоказаны при ХОБЛ, однако недавние данные свидетельствуют о том, что кардиоселективные β -блокаторы безопасны и снижают частоту обострений ХОБЛ и смертность. Абляция ФП может быть безопасно выполнена при ХОБЛ и улучшает качество жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187 (4):347–65. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5 (2):020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
3. Beyerbach DM, Zipes DP. Mortality as an endpoint in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2004;1 (2 Suppl): B8–18, discussion B18–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.04.018.
4. Chahal H, Heckbert SR, Barr RG, Bluemke DA, Jain A, Habibi M, et al. Ability of Reduced Lung Function to Predict Development of Atrial Fibrillation in Persons Aged 45 to 84 Years (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung Study). *Am J Cardiol*. 2015;115 (12):1700–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.018.
5. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114 (2):272–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030.
6. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21 (6):1012–6. DOI: 10.1183/09031936.03.00051502.
7. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129 (9):971–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050.
8. Johnson LS, Juhlin T, Engström G, Nilsson PM. Reduced forced expiratory volume is associated with increased incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *Europace*. 2014;16 (2):182–8. DOI: 10.1093/europace/eut255.
9. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114 (2):272–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030.
10. Geçmen Ç, Babür Güler G, Erdoğan E, Hatipoğlu S, Güler E, Yılmaz F, et al. SYNTAX score predicts postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Anatol J Cardiol*. 2016;16 (9):655–61. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6483.
11. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18 (19):2908–17. PMID: 25339486.
12. Krause PC, Inoue H, Zipes DP. Electrophysiologic alterations produced by hypoxia in the canine heart. *Am Heart J*. 1989;117 (3):550–61. DOI: 10.1016/0002-8703 (89)90728-x.
13. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Edwards GA, Spence S, Sanders P, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2010;7 (9):1263–70. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.020.
14. Ogi H, Nakano Y, Niida S, Dote K, Hirai Y, Suenari K, et al. Is structural remodeling of fibrillated atria the consequence of tissue hypoxia? *Circ J*. 2010;74 (9):1815–21. DOI: 10.1253/circj. cj-09-0969.
15. Su F, Zhang W, Chen Y, Ma L, Zhang H, Wang F. Significance of hypoxia-inducible factor-1 α expression with atrial fibrosis in rats induced with isoproterenol. *Exp Ther Med*. 2014;8 (6):1677–1682. DOI: 10.3892/etm.2014.1989.
16. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G, Rossi VA, van Gestel AJ, Kohler M. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:55. DOI: 10.1186/1471-2466-14-55.
17. Mandyam MC, Soliman EZ, Alonso A, Dewland TA, Heckbert SR, Vittinghoff E, et al. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10 (10):1562–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.07.023.
18. Nguyen KT, Gladstone RA, Dukes JW, Nazer B, Vittinghoff E, Badhwar N, et al. The QT Interval as a Noninvasive Marker of Atrial Refractoriness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39 (12):1366–1372. DOI: 10.1111/pace.12962.
19. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Edwards GA, Spence S, Sanders P, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2010;7 (9):1263–70. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.03.020.
20. Acar G, Kahraman H, Akkoyun M, Kilinc M, Zencir C, Yusufoglu

- E, et al. Evaluation of atrial electromechanical delay and its relationship to inflammation and oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography*. 2014;31 (5):579–85. DOI: 10.1111/echo.12442.
21. Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106 (8):1134–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.007.
22. Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2012;106 (8):1134–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.007.
23. Hayashi H, Miyamoto A, Kawaguchi T, Naiki N, Xue JQ, Matsumoto T, et al. P-pulmonale and the development of atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78 (2):329–37. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0654.
24. Baum C, Ojeda FM, Wild PS, Rzaeva N, Zeller T, Sinning CR, et al. Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population. *Int J Cardiol*. 2016;218:298–304. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.034.
25. Agoston-Coldea L, Petrovai D, Mihalcea I, Revnic R, Mocan T, Lupu S. Right Atrium Volume Index in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Cardiol Sin*. 2015;31 (4):325–36. DOI: 10.6515/acs20150119a.
26. Harada M, Van Wagener DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79 (3):495–502. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0138.
27. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*. 2012;142 (2):305–311. DOI: 10.1378/chest.11-1597.
28. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Schiza SE, Mavrikis HE, Klapsinos NK, et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest*. 2005;127 (6):2057–63. DOI: 10.1378/chest.127.6.2057.
29. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*. 2013;68 (1):114–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201275.
30. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166 (3):333–9. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
31. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest*. 2010;137 (1):13–9. DOI: 10.1378/chest.08-2367.
32. Hohlfield JM, Furtwaengler A, Könen-Bergmann M, Wallenstein G, Walter B, Bateman ED. Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: a combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2015;69 (1):72–80. DOI: 10.1111/ijcp.12596.
33. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*. 2005;16 (3):360–6. DOI: 10.1097/01.ede.0000158743.90664.a7.
34. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, Cummings SR, Chapurlat RD, Sørensen HT. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. *Arch Intern Med*. 2009;169 (18):1677–83. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.297.
35. Grabicki M, Parysek H, Batura-Gabryel H, Brodnicka I. Comorbidities as an element of multidimensional prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:297–301. PMID: 19218653.
36. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67 (11):970–6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
37. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55 (8):725–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.
38. Emren SV, Kocabaş U, Duygu H, Levent F, Şimşek EÇ, Yapan Emren Z, et al. The role of HATCH score in predicting the success rate of sinus rhythm following electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2016;74 (9):978–84. DOI: 10.5603/KP.a2016.0044.
39. Kochhäuser S, Dechering DG, Troughton K, Hache P, Haig-Carter T, Khaykin Y, et al. Predictors for Progression of Atrial Fibrillation in Patients Awaiting Atrial Fibrillation Ablation. *Can J Cardiol*. 2016;32 (11):1348–1354. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.031.
40. Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Le Heuzey JY, Maggioni AP, Camm AJ, et al. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace*. 2012;14 (5):666–74. DOI: 10.1093/europace/eur406.
41. Roh SY, Choi JJ, Lee JY, Kwak JJ, Park JS, Kim JB, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4 (6):815–22. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.960435.
42. Gu J, Liu X, Tan H, Zhou L, Jiang W, Wang Y, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24 (2):148–54. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02448.x.
43. Nadeem R, Sharieff A, Tanna S, Sidhu H, Molnar J, Nadeem A. Potential Augmentation of the Risk of Ischemic Cerebrovascular Accident by Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24 (8):1893–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.034.
44. Proietti M, Laroche C, Drozd M, Vijgen J, Cozma DC, Drozd J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on prognosis in atrial fibrillation: A report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Am Heart J*. 2016;181:83–91. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.08.011.
45. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018;20 (5):747–757. DOI: 10.1093/europace/eux301.
46. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, et al. Association between antithrombotic treatment and outcomes at 1-year follow-up in patients with atrial fibrillation: the EORP-AF General Long-Term Registry. *Europace*. 2019;21 (7):1013–1022. DOI: 10.1093/europace/euz032.
47. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Zhang H, Tian L, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15 (8):576–81. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.009.
48. Ugowe FE, Hellkamp AS, Wang A, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Pharmacotherapy for diabetes and stroke risk: Results from ROCKET AF. *Heart Rhythm*. 2021;2 (3):215–222. DOI: 10.1016/j.hroo.2021.04.001.
49. Al-Khatib SM, Mulder H, Wojdyla D, Lopes RD, Wallentin L, Alexander JH, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Left Ventricular Hypertrophy: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14 (3):e009614. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009614.

50. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42 (5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42 (5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42 (5):546–547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021. PMID: 32860505.
51. Gulea C, Zakeri R, Alderman V, Morgan A, Ross J, Quint JK. Beta-blocker therapy in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis with multiple treatment comparison. *Respir Res*. 2021;22 (1):64. DOI: 10.1186/s12931-021-01661-8.
52. Huang B, Yang Y. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: opportunity and challenge: response to Dr. Kumar's comment. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16 (1):83–4. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.09.014.

Информация об авторах

Глова Светлана Евгеньевна, к. м.н., доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-2660-901X; glova_svetlana@mail.ru

Разумовский Игорь Валерьевич, аспирант кафедры терапии кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0001-7747-7796; igorrazumovsky@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana E. Glova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0003-2660-901X; glova_svetlana@mail.ru

Igor V. Razumovsky, postgraduate, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID 0000-0001-7747-7796; igorrazumovsky@mail.ru

Получено / Received: 13.10.2021

Принято к печати / Accepted: 03.11.2021

© Сычев Д.А., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-30-32

РОЛЬ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОПТИМИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Д.А. Сычев

ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время разработка и внедрение компьютеризированных систем поддержки принятия врачебных решений (КСППВР) является эффективным инструментом, направленным на оптимизацию фармакотерапии в условиях клинической практики. Результаты многих клинических исследований достоверно доказывают, что их применение может повысить эффективность и безопасность фармакотерапии ряда социально значимых заболеваний. Требуется дальнейшая активная интеграция КСППВР в медицинские информационные системы медицинских организаций.

Ключевые слова: информационные технологии, компьютеризированные системы поддержки принятия врачебных решений, фармакотерапия

Для цитирования: Сычев Д.А. Роль информационных технологий в оптимизации применения лекарственных средств в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):30-32. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-30-32

Контактное лицо: Дмитрий Алексеевич Сычев, Dimasychev@mail.ru

INFORMATION TECHNOLOGIES' ROLE IN OPTIMIZING THE APPLICATION OF DRUGS IN CLINICAL PRACTICE: A VIEW OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST

D.A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Currently, the development and implementation of computerized medical decision support systems (CMDSS) is an effective tool aimed at optimizing drug therapy in clinical practice. It has been proven in clinical studies their use can increase the efficacy and safety of pharmacotherapy for a number of socially significant diseases. An active integration of CMDSS into medical information systems of medical organizations is required.

Keywords: information technology, computerized medical decision support systems, pharmacotherapy

For citation: Sychev D.A. Information technologies's role in optimizing the application of drugs in clinical practice: a view of a clinical pharmacologist. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):30-32. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-30-32

Corresponding author: Dmitry A. Sychev, Dimasychev@mail.ru

Сегодня не вызывает сомнений, что информационные технологии являются важнейшим инструментом, способствующим обеспечению качественной и безопасной медицинской помощи, в том числе связанной с выбором и применением лекарственных средств. При этом разработка и клиническая апробация различных компьютеризированных систем поддержки принятия врачебных решений (КСППВР) ведется и в России, и за рубежом на протяжении уже нескольких десятилетий. Подобные КСППВР направлены на автоматизированное

генерирование предупреждений для врача касательно различных аспектов применения лекарственных средств в целях оптимизации медикаментозной терапии в реальных клинических условиях. Например, это КСППВР, в которых предусмотрено следующее:

- автоматизация клинических рекомендаций и руководств, в том числе с генерацией шаблонов лекарственных назначений или шаблонов по рекомендации выбора лекарственных средств с присвоением «уровня доказательности» и «силы рекомендаций»;

- анализ межлекарственных взаимодействий;
- анализ лекарственных назначений на предмет наличия показаний и противопоказаний, оптимальности выбранных режимов дозирования (на основе инструкций по медицинскому применению);
- анализ лекарственных назначений с учётом имеющихся индивидуальных особенностей пациентов (беременность, лактация, занятие профессиональным спортом, результатов фармакогенетического тестирования и т.д.);
- анализ лекарственных назначений на предмет выявления «проблемных» назначений (полипрагмазии) у пациентов пожилого и старческого возраста;
- анализ выбранных режимов дозирования с учетом функционального состояния печени и почек у пациентов.

Эффективность и безопасность КСППВР во многом зависит от качества информационных баз, алгоритмов принятия решений, используемых при их разработке. Результаты апробации наиболее надежных КСППВР в клинических условиях опубликованы в научных медицинских журналах, и на многие из них получены отечественные и международные патенты. Такие КСППВР успешно прошли тестирование на практике с различным дизайном исследования, и результаты подобных исследований показывают, что их использование снижает количество ошибок, связанных с применением лекарственных средств, а значит способствует повышению профиля «эффективность-безопасность» проводимой фармакотерапии. Кроме того, в медицинской литературе освещены и результаты клинико-экономических анализов, подтверждающих экономическую целесообразность использования КСППВР. Итоги подобных исследований также опубликованы в отечественных и зарубежных научных журналах. Они находят отражение в десятках кандидатских и докторских диссертаций.

В частности, в одном из зарубежных исследований [1] применение КСППВР, предусматривающей анализ данных фармакогенетического тестирования пациентов и последующую коррекцию фармакотерапии, привело к статистически достоверному снижению количества госпитализаций: 9.8% против 16.1% (RR=0.61, 95% CI=0.39–0.95, $p=0.027$), а также к значимому снижению количества переводов больных в отделения интенсивной терапии: 4.4% против 15.4% (RR=0.29, 95% CI=0.15–0.55, $p=0.0002$).

В другой работе 2017 г. [2] использование КСППВР, основанной на анализе STOPP/START-критериев и критериев Бирса, позволило статистически значимо повысить раннюю выявляемость проблем, ассоциированных с фармакотерапией: среднее количество таких случаев из расчета на одного пациента повысилось с 3,2 до 3.6, $p < 0.01$.

Примером отечественного исследования КСППВР может служить работа Чернова А.А. и соавт. [3]. Внедрение КСППВР в многопрофильном стационаре статистически достоверно не сказалось на частоте назначения антикоагулянтов для лечения пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) (96% по сравнению с 91% до её внедрения), но сопровождалось достоверным увеличением приверженности врачей рекомендациям по режиму дозирования антикоагулянтов с 32.7 до 73.5% ($p=0,0003$) и снижением частоты ошибок при их назначении с 1.35 до 0.65 на одного пациента ($p=0,0005$). Частота нежелательных лекарственных реакций и длительность госпитализаций не изменились. За счёт сокращения назначений низкомолекулярного гепарина удалось достоверно снизить прямые затраты на терапию антикоагулянтами одного пациента с ТГВ в среднем с 11800 (IQR=7000) до 5430 (IQR=5700) руб. ($p<0.05$).

Также существуют зарубежные и отечественные онлайн-сервисы на основе справочных систем, способствующие оптимизации медикаментозной терапии, например РЛС (<https://www.rlsnet.ru/>).

Следует отметить, что в современных условиях наблюдается тренд не на «отдельные»/«изолированные» КСПВР, а на «комплексные», интегрированные в медицинские информационные системы, активно используемые в медицинских организациях Российской Федерации. Примерами подобных проектов являются «Элемент» (<https://element-lab.ru/>) и «Электронный клинический фармаколог» (<https://www.ecp.umkb.com/>).

Очевидно, что перед внедрением в широкую клиническую практику подобного рода КСПВР, как и любые другие новые медицинские технологии, должны пройти всестороннюю проверку эффективности и безопасности, апробацию в условиях клинической практики, включая и клинико-экономический анализ как главный элемент Оценки Технологий Здравоохранения (ОТЗ). Такая оценка проводится, в том числе, в рамках научных исследований, финансируемых РНФ, РФФИ, Фондом «Сколково» и т.д. Следует также отметить, что в соответствии с отечественной нормативной

базой КСПВР должны пройти государственную регистрацию в качестве медицинских изделий.

С этих позиций новые подходы, алгоритмы для разработки КСПВР перспективны и должны находить свое отражение в научных исследованиях. Безусловно, для широкого внедрения в клиническую практику разработанные и апробированные КСПВР должны

быть интегрированы в медицинские информационные системы, в том числе внедряемые на государственном уровне, такие как ЕГИСЗ (Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения), ВИМИС (Вертикально-интегрированная медицинская информационная система), система электронных рецептов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brixner D., Biltaji E., Bress A., Unni S., Ye X., Mamiya T., et al. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J. Med. Econ.* 2016;19(3):213-28. doi: 10.3111/13696998.2015.1110160
2. Verdoorn S., Kwint H.F., Hoogland P., Gussekloo J., Bouvy M.L. Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018;43(2):224-231. DOI: 10.1111/jcpt.12637
3. Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A. Implementation of clinical decision support system for anticoagulant prescribing for patients with deep vein thrombosis. *Ann. Rus. Acad. Med. Sci.* 2020;75(1):69-76. DOI: 10.15690/vramn1252

Информация об авторе

Дмитрий Алексеевич Сычев, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Information about the author

Dmitriy A. Sychev, corresponding member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Получено / Received: 15.11.2021

Принято к печати / Accepted: 22.11.2021

© Веклич А.С., Козиолова Н.А., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ АНЕМИИ И ЛАТЕНТНОМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТЕ

А.С. Веклич, Н.А. Козиолова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Цель: оценить вклад анемии и латентного железодефицита (ЛЖД) в формирование острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в анамнезе. **Материалы и методы:** проведено одномоментное скрининговое клиническое нерандомизированное исследование. Обследовано 98 пациентов с ОДСН согласно критериям включения и невключения, среди которых 47 (48%) больных страдали СД 2 типа. Среди пациентов с нарушением углеводного обмена у 14 (29,8%) пациентов верифицирован анемический синдром. **Результаты:** частота встречаемости анемии среди госпитализированных пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа составила 29,8%, ЛЖД без анемии – 51,5%. Анемический синдром у больных с ОДСН и СД 2 типа был представлен железодефицитной анемией в 85,7% и анемией хронических состояний в 14,3% случаев. У 2/3 пациентов анемия соответствовала умеренной степени тяжести. Относительный риск (ОР) развития ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии увеличивается в 2,4 раза, при наличии ЛЖД – в 2,9 раза. Наличие ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий с ЧСС более 110 ударов в минуту, ренальной дисфункции, высокой активности неспецифического воспаления явились факторами риска формирования ОДСН у пациентов с СД 2 типа и анемией. Наличие гипертрофии левого желудочка у больных с анемией увеличивало риск развития ОДСН в 1,8 раза, наличие ХБП – в 1,7 раза, при увеличении экскреции альбумина/белка с мочой >30 мг/г – в 5,7 раза, при канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, при увеличении жёсткости аорты – в 3,5 раза. **Заключение:** распространённость анемии и ЛЖД среди пациентов с ОДСН и СД 2 типа высокая. Данные состояния явились факторами риска развития ОДСН и её прогрессирования. ОДСН у больных СД 2 типа на фоне анемии и ЛЖД характеризовалась более тяжёлым течением, более выраженным поражением органов-мишеней.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, сахарный диабет 2 типа, анемия

Для цитирования: Веклич А. С., Козиолова Н. А. Особенности острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при анемии и латентном железодефиците. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(4):33–42. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42

Контактное лицо: Наталья Андреевна Козиолова, nakoziolova@mail.ru

FEATURES OF ACUTE DECOMPENSATION OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH ANEMIA AND LATENT IRON DEFICIENCY

A.S. Veklich, N.A. Koziołova

Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Objective: to assess the contribution of anemia and latent iron deficiency (LID) to the formation of acute decompensation of chronic heart failure (ADHF) in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 in history. **Materials and methods:** a one-time screening clinical non-randomized study was conducted. 98 patients with ADHF were examined according to the criteria for inclusion and non-inclusion, among which 47 (48%) patients suffered from type 2 DM. Among patients with impaired carbohydrate metabolism, 14 (29.8%) patients had an anemic syndrome verified. **Results:** the prevalence of anemia among hospitalized patients with ADHF against the background of type 2 DM was 29.8%, LID without anemia – 51.5%. Anemic syndrome in patients with ADHF and type 2 DM was represented by iron deficiency anemia in 85.7% and anemia of chronic conditions in 14.3% of cases. In 2/3 of the patients, anemia corresponded to moderate severity. The relative risk (RR) of the development of ADHF against the background of type 2 DM and anemia increases by 2.4 times, in the presence of LID – by 2.9 times. The presence of coronary artery disease, myocardial infarction in history, atrial fibrillation with a heart rate of more than 110 beats per minute, renal dysfunction, high activity of nonspecific inflammation were risk factors for the formation of

ADHF in patients with type 2 DM and anemia. The presence of left ventricular hypertrophy in patients with anemia increased the RR of the development of ADHF by 1.8 times, the presence of chronic kidney disease – by 1.7 times, with an increase in the excretion of albumin/protein in the urine >30 mg/g – by 5.7 times, with tubular dysfunction – by 2.4 times, with an increase in aortic stiffness – by 3.5 times. **Conclusion:** the prevalence of anemia and LID among patients with ADHF and type 2 DM is high. These conditions were risk factors for the development of ADHF and its progression. ADHF in patients with type 2 DM against the background of anemia and LID was characterized by a more severe course, a more pronounced lesion of the target organs.

Keywords: acute decompensation of heart failure, type 2 diabetes mellitus, anemia.

For citation: Veklich A.S., Kozioleva N.A. Features of acute decompensation of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and latent iron deficiency. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):33-42. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42

Corresponding author: Natalya A. Kozioleva, nakozioleva@mail.ru

Введение

При обсуждении проблем формирования острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН) в настоящее время одним из дискуссионных вопросов остается вопрос о вкладе анемии и латентного железодефицита (ЛЖД) в развитие данной патологии. Одни авторы считают, что анемия и ЛЖД являются независимыми факторами риска развития ОДСН, другие утверждают, что анемия и ЛЖД – лишь маркеры тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые опосредуют её прогрессирование и способствуют неблагоприятным исходам [1].

Данные о распространённости анемического синдрома среди пациентов с ХСН противоречивы. В литературе встречаются различные показатели частоты встречаемости анемии, диапазон которых варьируется в широких пределах – от 9 до 70% [2]. Вариабельна и частота регистрации ЛЖД. Практически у каждого второго пациента с ХСН выявляется ЛЖД, а среди

госпитализированных по поводу ОДСН его распространённость достигает 80% [3].

На фоне высокой распространённости анемического синдрома у больных с ХСН до сих пор ведётся дискуссия о взаимосвязи между недостаточностью кровообращения, анемией и другими коморбидными состояниями. Ряд авторов выделяет два основных патогенетических механизма развития анемии при сердечной недостаточности – дефицит железа и анемия воспаления (анемия хронических заболеваний) [4].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает малоизученность вопросов анемии и ЛЖД у пациентов с ОДСН, в том числе на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа [5]. В последнее время появляется информация о том, что тяжесть ХСН, оцениваемая по функциональному классу и уровню NT-proBNP, оказалась мощным и независимым предиктором нарушения обмена железа [6].

Цель исследования – оценить вклад анемии и ЛЖД в формирование ОДСН у пациентов с СД 2 типа в анамнезе.

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14)	p
Гемоглобин, г/л	127,0 [123,0;135,0]	101,0 [87,0; 105,0]	<0,001
Гематокрит, %	38,8 [35,0;42,0]	30,0 [27,0;32,7]	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,65 [12,71;19,56]	10,87 [3,54;16,57]	< 0,001
ЖД, абс./ %	17/51,5	11/78,6	0,161
ОЖСС, мкмоль/л	68,6[49,4;93,5]	92,5[45,3;128,9]	<0,001
Ферритин, нг/мл	98,3 [19,4;216,2]	78,8[6,0;186,8]	<0,001
Ферритин < 100 нг/мл, абс./%	9/27,3	11/78,6	0,004
Трасферрин, г/дл	219,0 [175,0;298,5]	333,0 [255,0;390,0]	<0,001
КНТЖ, %	24,8[19,4;47,5]	10,8[8,7;29,6]	<0,001
КНТЖ <20%, абс./%	14/42,4	6/42,9	0,768

Примечание: ЖД — железодефицит, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОЖСС — общая железосвязывающая способность, СД — сахарный диабет

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До начала проведения исследования получено одобрение локального Этического комитета. Всеми пациентами до включения в исследование было подписано добровольное информированное согласие.

Проведено клиническое выборочное одномоментное нерандомизированное исследование.

На протяжении 12 месяцев на базе кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения было обследовано 98 пациентов с ОДСН, среди которых 47 (48%) больных страдали СД 2 типа. Среди пациентов с нарушением углеводного обмена у 14 (29,8%) пациентов верифицирован анемический синдром.

Критериями включения в исследование стали ОДСН, ХСН и СД в анамнезе, подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения были следующие: острая сердечная недостаточность (кардиогенный шок, отёк лёгких), правожелудочковая недостаточность, хроническое лёгочное сердце, острые тромбоэмболические осложнения, расширяющаяся аневризма или диссекция аорты, острые клапанные нарушения (отрыв хорды и т.п.), ОКС, инсульт или транзиторная ишемическая атака, большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, СД 1 типа и другие специфические формы диабета, СД 2 типа, впервые диагностированный, предиабет, травмы сердца, инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда, клапанные пороки сердца, острые гепатиты и декомпенсация цирроза печени, терминальная хроническая болезнь почек (ХБП); клиренс креатинина <15 мл/мин. на момент поступления, диализ или трансплантации почек в анамнезе, терминальная печёночная недостаточность (Чайлд-Пью категории C) на момент поступления, нарушения функции щитовидной железы, онкологические заболевания давностью менее 5 лет, отёчный синдром экстракардиальной патологии, B_{12} /фолиево-дефицитные анемии, гипо- и апластические анемии, острые анемии, связанные с кровопотерей, потребность в гемотрансфузионной терапии, лечение препаратами эритропоэтина, лечение препаратами витамина B12 и фолиевой кислоты, специфическое лечение гипо- и апластических анемий, снижение лейкоцитов $<4,5 \times 10^9$ л, снижение лимфоцитов $<24\%$, снижение тромбоцитов $<100 \times 10^9$ л, необходимость в проведении дифференциального диагноза анемии, деменция и психические забо-

левания, препятствующие подписанию информированного согласия.

Регистрация пациентов осуществлялась последовательно. Полное клиническое обследование включенных больных проводилось в течение 24–48 часов с момента поступления в стационар.

Диагностика ОДСН и ХСН в анамнезе проводилась в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, Российского Общества специалистов по сердечной недостаточности, Европейского общества кардиологов (2016, 2018, 2020, 2021).

СД 2 типа в анамнезе верифицировали по данным официальных медицинских документов пациентов в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения и Российской ассоциации эндокринологов (1999, 2006, 2019).

Верификация анемии проводилась по показателям гемоглобина и гематокрита в крови в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2011); наличие ЛЖД подтверждали снижением уровня ферритина <100 нг/мл или при показателях ферритина 100–299 нг/мл в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом (КНТЖ) $<20\%$ (Консенсус Европейского общества кардиологов, 2018).

Согласно дизайну исследования, было обследовано 47 больных с ОДСН, ХСН и СД 2 типа в анамнезе, которые в зависимости от наличия или отсутствия железодефицитной анемии или анемии хронических состояний были разделены на две группы: в первую группу были включены 33 (70,2%) больных без признаков анемического синдрома, во вторую группу – 14 (29,8%) пациентов, у которых была верифицирована анемия.

Для комплексной оценки степени выраженности клинического застоя использовались различные шкалы, такие как шкала клинической оценки застоя консенсусного документа Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности ЕОК (HFA) [7], шкала застоя Composite congestion score [8], шкала Orthodema [9].

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) проведена оценка функционально-структурных изменений сердца с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, принятой Российским и международными обществами по эхокардиографии.

N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «Nt-proBNP – ИФА – БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Для диагностики ОДСН независимо от наличия

Таблица 2

Сравнительная факторов риска и коморбидной патологии больных с ОДСН и СД 2 типа в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам у обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН+СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14)	p
Возраст, лет	73,03±11,34	73,71±9,17	0,990
Пол, м/ж, абс./%	13/20 (39,39/60,61)	2/12 (14,29/85,71)	0,092/0,178
Курение, абс./%	11(33,33)	1 (7,14)	0,060
ИМТ кг/м ²	33,42±8,10	29,85±5,21	0,283
Ожирение ИМТ>30 кг/м ² , абс./%	18/54,5	6/42,9	0,464
Длительность ХСН, лет	2,0[2,0;3,0]	2,5[2,0;5,0]	0,497
Средний ФК ХСН до госпитализации	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [3,0;4,0]	0,283
Длительность СД 2 типа, лет	10,0[5,0;12,50]	12,0[8,0;15,0]	0,087
Гипогликемии в анамнезе, абс./%	4/12,1	5/35,7	0,141
ГБ, абс./%	33/100,0	14/100,00	0,999
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	8/24,24	3/21,43	0,835
ИБС, абс./%	20/60,6	14/100,0	0,017
ОКС в анамнезе, абс./%	19/57,6	11/78,6	0,300
ИМ в анамнезе, абс./%	11/33,3	10/71,43	0,038
КШ в анамнезе, абс./%	5/15,15	2/14,28	0,940
ЧКВ в анамнезе, абс./%	5/15,15	2/14,28	0,940
Атеросклероз артерий нижних конечностей, абс./%	14/42,4	7/50,0	0,876
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	3/9,09	2/14,28	0,598
ФП в анамнезе, абс./%	21/63,63	9/64,29	0,967
ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	8/24,24	9/64,29	0,009
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	11/33,33	2/14,28	0,182
ХБП 3–4 стадии в анамнезе, абс./%	7/21,2	8/57,1	0,130
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	16/48,48	4/28,57	0,207
Обострение ХОБЛ на момент госпитализации, абс./%	3/9,09	1/7,14	0,827
БА, абс./%	6/18,18	0/0	0,710
Острые воспалительные заболевания, абс./%	4/12,12	3/21,43	0,413
Наличие анемии в анамнезе, абс./%	7/21,21	9/64,28	0,005

Примечание: БА — бронхиальная астма, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Таблица 3

Сравнительная оценка клинических характеристик, данных эхокардиографии больных с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе по группам обследуемых в зависимости от наличия/отсутствия анемии у обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа + анемия, n=14)	p
Фенотип «влажный-теплый», абс./ %	17/51,5	13/92,6	0,019
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), балл	9,0[7,0;10,0]	10,0[8,0;10,0]	0,018
Шкала клинической оценки застоя (Composite congestion score), балл	4,0[3,0;5,0]	5,0[4,0;5,0]	0,006
Шкала выраженности периферических отеков, балл	2,0[1,0;3,0]	3,0[2,0;3,0]	0,018
Оценка ортопноэ по количеству подушек (шкала Orthodema), балл	2,0[2,0;4,0]	2,0[2,0;4,0]	0,312
Шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA, балл	4,0[3,0;6,0]	5,0[4,0;7,0]	0,041
ЧСС в покое, уд./мин.	89,30±22,40	109,21±19,88	0,005
ЧДД в покое, дых/ми	18,82±1,84	20,71±2,30	0,021
SpO ₂ , %	93,96±2,43	91,78±3,55	0,043
ФВ, %	46,33±11,41	49,92±10,01	0,175
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	13/39,4	7/50,0	0,727
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	13/39,39	4/28,57	0,481
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	7/21,21	3/21,43	0,987
ММЛЖ, г	276,0[243,0;335,0]	298,0[256,0;349,0]	0,041
ИММЛЖ, г/м ²	139,0[119,0;166,0]	146,0[127,0;184,0]	0,045
ИММЛЖ>115 г/м ² у муж, >95 г/м ² у жен, абс./ %	10/30,3	5/35,7	0,716
ИММЛЖ, г/м ² , 7	45,5[32,8;54,0]	48,22[35,12;61,32]	0,032
ИММЛЖ>50 г/м ² , 7 у муж, >47 г/м ² , 7 у жен, абс./ %	6/18,2	7/50,0	0,061
ГЛЖ, абс./%	16/48,5	12/85,7	0,041
Е/е' среднее	13,2 [4,4; 16,1]	14,7[9,2;18,0]	<0,001
Е/е' среднее > 14, абс./ %	13/39,4	9/64,3	0,214
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	34, 6[28,2;41,5]	33,9 [25,3; 40,0]	0,733
Объем ЛП /ППТ более 34 мл/м ² , абс./%	16/48,5	6/42,9	0,974
NT-proBNP, пг/мл	2095 [1660;2463]	3260 [1919;6375]	0,047

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — насыщение кислородом артериальной крови, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, е' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

фибрилляции предсердий считали показатель NT-proBNP >450 пг/мл для больных младше 50 лет, >900 пг/мл — для больных в возрасте 50–75 лет и >1800 пг/мл — для больных старше 75 лет.

Диагноз ХБП верифицировали в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012).

Для оценки клубочковой фильтрации почек, кроме сывороточного креатинина, определяли концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использо-

ванием набора реагентов «Цистатин С – ИФ-БЕСТ» («Вектор Бест», Россия, Новосибирск).

Для оценки функции почечных канальцев определяли концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – NGAL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора «NGAL ELISA TEST KIT» («Nucult Biotech», Нидерланды).

Функциональное состояние артерий определялось с помощью прибора «Arteriograph 24 Tensiomed» (Венгрия).

Таблица 4

Сравнительная оценка показателей углеводного обмена, неспецифического воспаления, функционального состояния почек, артериальной стенки у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в зависимости от наличия/отсутствия анемии по группам обследуемых (n=47)

Показатель	Первая группа (ОДСН + СД 2 типа, n=33)	Вторая группа (ОДСН+СД 2 типа+ анемия, n=14)	p
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	103,0[98,0;116,0]	117,5[102,0;166,0]	0,048
СКФcre (CKD-EPI), мл/мин1,73м ²	50,0[46,0;68,0]	41,0[27,0;60,0]	0,004
СКФcre <60 мл/мин1,73м ² , абс./%	18/54,5	12/85,7	0,089
Цистатин С, мкг/мл	1,53 [1,38;1,77]	2,01[1,53;2,14]	0,038
СКФcys, мл/мин/1,73м ²	39,5 [35,0;56,5]	36,5[24,5;48,0]	0,029
СКФcys <60 мл/мин1,73м ² , абс./%	23/69,7	13/92,9	0,181
NGAL, нг/мл	83,62[20,99;96,53]	98,39[24,70;128,83]	0,003
NGAL > 106 нг/мл, абс./%	9/27,3	9/64,3	0,040
UACR, мг/г	29,6[24,0;221,6]	78,2[56,4;301,4]	<0,001
UACR > 30 мг/г, абс./%	10/30,3	10/71,4	0,023
ХБП (KDIGO), абс./%	18/54,5	13/92,8	0,028
СОЭ, мм/ч	17,5 [8,5;27,0]	22,0 [10,0;40,0]	0,480
С-реактивный белок, мг/л	8,0 [2,0;26,4]	18,1 [8,0;77,5]	0,029
С-реактивный белок >10 мг/л, абс./%	11/33,3	12/85,7	0,004
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,6 [6,9;9,1]	7,8 [5,9;13,1]	0,674
Глюкоза плазмы натощак < 6 ммоль/л, абс./%	2/6,1	5/35,7	0,031
Стойкая гипергликемия >10 ммоль/л в первые сутки, абс./%	3/9,09	5/35,71	0,072
HbA1c, %	7,6 [6,1;8,1]	9,0 [8,8;10,3]	<0,001
Целевой уровень HbA1c, %, абс./%	17/51,5	2/14,3	0,041
SPBao, мм.рт.ст.	115,0[101,0;143,0]	124,0[109,0;160,0]	0,324
AIХао, %	21,8 [9,5;33,3]	42,3 [21,5;71,8]	0,011
PWVao, м/с	7,4 [6,3;9,1]	9,4[7,8;10,1]	0,009
PWVao > 7,8 м/с, абс./%	8/71,2	12/87,5	0,001

Примечание: ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, СКФcre — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню креатинина, СКФcys — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню цистатина, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек, AIХао — индекс аугментации в аорте, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, HbA1c — гликированный гемоглобин, NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, PWVao — скорость пульсовой волны в аорте, SРВao — центральное артериальное давление, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Расчет размера выборки осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчёта ошибки выборки и расчёта достаточного размера выборки [https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki]. При проведении статистической обработки данных и проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. Нормальность распределения оценивалась с применением критериев Колмогорова-Смирнова

и Шапиро-Уилка. В виде средних арифметических и среднеквадратических отклонений среднего ($M \pm SD$) или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med []) были представлены количественные признаки. Проведён расчёт абсолютной частоты проявления признака, частоты проявления признака в процентах (%) для качественных признаков. Статистическая обработка материала для показателей, распределение которых отлично от нормального, проводилась с использованием критерия Мана-Уитни для количественных показателей;

для оценки качественных показателей использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность или критерий Фишера при $p < 0,05$. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Предложенный А.А. Чупровым коэффициент взаимной сопряженности был использован для оценки взаимосвязи качественных признаков. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. Отношения шансов (ОШ) и относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ) для этих показателей были определены с помощью построения таблиц сопряженности.

Результаты

В табл. 1 продемонстрированы особенности анемического синдрома и ЛЖД у больных ОДСН с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

Частота встречаемости анемии у больных ОДСН и СД 2 типа составила 29,8%, из них у 2 (14,3%) больных анемия хронических состояний. В группе больных без анемии у 17 (51,5%) пациентов был определен ЛЖД без анемии.

У больных с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе средние значения гемоглобина ($p < 0,001$), гематокрита ($p < 0,001$), сывороточного железа ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$), коэффициента НТЖ ($p < 0,001$) были статистически значимо ниже, а коэффициенты ОЖСС ($p < 0,001$) и трансферрина ($p < 0,001$) – выше, чем в группе больных без анемического синдрома. Статистически значимых различий между группами не было выявлено по частоте ЖД и КНЖТ $< 20\%$ ($p = 0,161$ и $p = 0,768$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, сильной степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты развития анемии (коэффициент Чупрова 0,404; $p < 0,05$), выявления ферритина < 100 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,474; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

В табл. 2 приведены данные анамнеза пациентов с ОДСН при СД 2 типа на фоне выявленной анемии при госпитализации.

По данным табл. 2 видно, что развитию ОДСН в группе пациентов с верифицированной анемией статистически чаще способствовали ИБС и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ($p = 0,017$ и $p = 0,038$ соответственно), а также на-

личие фибрилляции предсердий (ФП) с ЧСС при поступлении более 110 уд./мин. ($p = 0,025$).

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые, сильной и средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты ИБС (коэффициент Чупрова 0,403; $p < 0,05$) и ИМ в анамнезе (коэффициент Чупрова 0,350; $p < 0,05$), ФП с ЧСС > 110 уд./мин. при поступлении (коэффициент Чупрова 0,381; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

В табл. 3 представлена сравнительная оценка клинических и эхокардиографических характеристик пациентов, соответствующих ОДСН, в зависимости от наличия/отсутствия у них анемического синдрома.

Частота развития и степень выраженности симптомов застоя по трём шкалам выше среди пациентов с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в сравнении с больными без анемического синдрома. Показатели ЧСС и ЧДД во второй группе статистически значимо выше в сравнении с первой группой ($p = 0,005$ и $p = 0,021$ соответственно), преобладает гемодинамический фенотип «влажный/теплый» (92,6%) ($p = 0,019$). SpO_2 в группе с подтвержденной анемией была статистически значимо ниже в сравнении с группой без анемического синдрома ($p = 0,043$).

У 78,6% больных второй группы определена промежуточная и сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без статистически значимых различий между группами ($p = 0,481$ и $p = 0,727$ соответственно). В группе больных ОДСН и анемией были статистически значимо выше показатели ММЛЖ ($p = 0,041$), ИММЛЖ ($p = 0,045$ и $p = 0,032$ соответственно), частоты выявления ГЛЖ ($p = 0,041$), выраженность ДД ЛЖ ($p < 0,001$), концентрация Nt-proBNP в крови ($p = 0,047$).

При проведении корреляционного анализа была получена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь частоты ГЛЖ (коэффициент Чупрова 0,227; $p < 0,05$) и концентрации калия в крови > 5 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,347; $p < 0,05$) с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

Некоторые лабораторные и инструментальные показатели, отражающие степень нарушения углеводного обмена, неспецифического воспаления, а также функциональное состояние органов-мишеней у пациентов с ОДСН по группам сравнения проанализированы в табл. 4.

При наличии анемии у пациентов с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа отмечаются статистически значимо более высокие показатели сывороточного креатинина ($p = 0,048$) и цистатина

С в крови ($p=0,038$) и, соответственно, более низкая СКФсre, основанная на определении креатинина ($p=0,004$), и СКФсус, основанная на определении цистатина С ($p=0,029$). Экскреция альбумина/белка с мочой, определённая по показателю UACR в утренней порции мочи ($p < 0,001$), а также частота её регистрации >30 мг/г ($p=0,023$) были статистически значимо выше в группе больных с анемией в сравнении с группой пациентов без анемического синдрома. Канальцевая дисфункция, оценённая по концентрации NGAL в крови, более выражена у пациентов второй группы. Уровень NGAL ($p=0,003$) и частота его регистрации более 106 нг/мл ($p=0,040$) были статистически значимо выше в группе пациентов с ОДСН и анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в сравнении с группой пациентов без анемического синдрома. В целом частота встречаемости ХБП, определяемой в соответствии с диагностическими критериями KDIGO, у больных ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе выявляется статистически чаще у больных с анемией и составляет 92,8%, в сравнении с пациентами без анемического синдрома (54,5%, $p=0,028$).

АIXaо у пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии был статистически значимо выше и почти в 2 раза превосходит значения данного показателя в сравнении с группой больных без анемического синдрома ($p=0,011$). PWVao и её частота регистрации $>7,8$ м/с также были статистически значимо выше во второй группе, чем в первой группе ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно).

У больных ОДСН и анемией статистически значимо выше уровень HbA1c ($p < 0,001$), частота глюкозы плазмы крови натощак <6 ммоль/л ($p=0,031$) и ниже частота достижения целевого уровня HbA1c ($p=0,041$) в сравнении с группой больных без анемического синдрома.

У больных ОДСН и анемией статистически значимо выше концентрация С-реактивного белка в крови в сравнении с пациентами без анемического синдрома ($p=0,029$).

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, сильной и средней степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи частоты уровня гликемии натощак <6 ммоль/л (коэффициент Чупрова 0,381; $p < 0,05$), недостижения целевого уровня HbA1c (коэффициент Чупрова 0,324; $p < 0,05$), увеличения С-реактивного белка >10 мг/л (коэффициент Чупрова 0,429; $p < 0,05$), частоты верификации ХБП, определяемой по диагностическим критериями KDIGO, (коэффициент Чупрова 0,370; $p < 0,05$), UACR >30 мг/г (коэффициент Чупрова 0,380; $p < 0,05$), NGAL >106 нг/мл (коэффициент Чупрова 0,348; $p < 0,05$) и регистра-

ции PWVao $>7,8$ м/с (коэффициент Чупрова 0,569; $p < 0,05$) и с частотой развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

При развитии анемии у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе ОШ и ОР развития ОДСН увеличиваются в 5,6 (95% ДИ 1,1; 14,9) и 2,4 (95% ДИ 1,5; 3,9) раза соответственно, снижение концентрации ферритина менее 100 нг/мл в 9,8 (95% ДИ 1,9; 58,3) и 2,9 (95% ДИ 1,4; 4,5) раза соответственно. ИМ в анамнезе у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа увеличивает ОШ и ОР развития ОДСН в 5,0 (95% ДИ 1,1; 24,9) и 2,1 (95% ДИ 1,0; 3,5) раза, наличие ФП при поступлении, при ЧСС >110 ударов в минуту – в 5,6 (95% ДИ 1,2; 27,7) и 2,7 (95% ДИ 1,1; 5,3) раза, ХБП – в 10,8 (95% ДИ 1,2; 251,1) и 1,7 (95% ДИ 1,1; 1,9) раза соответственно.

ОШ и ОР развития ОДСН у больных анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе при наличии гликемии натощак менее 6 ммоль/л увеличиваются в 8,6 (95% ДИ 1,2; 79,3) и 5,9 (95% ДИ 1,1; 42,2) раза соответственно, недостижение целевого уровня HbA1c – в 6,3 (95% ДИ 1,1; 48,8) и 3,6 (95% ДИ 1,0; 21,8) раза, увеличение концентрации С-реактивного белка более 10 мг/л – в 12,0 (95% ДИ 2,0; 94,5) и 2,6 (95% ДИ 1,4; 3,4) раза соответственно, увеличение показателя UACR >30 мг/г – в 5,7 (95% ДИ 1,2; 29,1) и 2,4 (95% ДИ 1,1; 4,0) раза, NGAL >106 нг/мл – в 4,8 (95% ДИ 1,1; 23,0) и 2,4 (95% ДИ 1,0; 4,5) раза соответственно.

Развитие ГЛЖ увеличивает ОШ и ОР развития ОДСН у пациентов с анемией на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе в 6,4 (95% ДИ 1,1; 48,8) и 1,8 (95% ДИ 1,0; 2,2) раза соответственно, при регистрации PWVao $>7,8$ м/с – в 18,7 (95% ДИ 2,9; 155,8) и 3,5 (95% ДИ 1,8; 5,0) раза соответственно.

Обсуждение

Распространённость анемии и ЛДЖ среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ОДСН на фоне СД 2 типа, достаточно высока. В нашей работе каждый третий пациент имел анемию, причем в 80% случаев – по причине железодефицита, а ЛЖД был выявлен у каждого второго больного. Некоторые источники демонстрируют схожие данные. В исследовании Silverberg, D. S. et al. частота встречаемости анемии несколько выше, составляя примерно 40% [10]. Rizzo C. et al. в своей работе подтвердили наши данные о распространённости ЛЖД [11]. Результаты большого наблюдательного исследования показали, что ЛЖД более распространён среди пациентов ХСН на фоне СД 2 типа [12].

Среди причин ОДСН у пациентов с ХСН и СД 2 типа на фоне анемии в нашей работе статистически значимо чаще становились ИБС и перенесенный ИМ, наличие ФП с ЧСС более 110 уд./мин. в момент поступления. Muzzarelli S et al. установили, что среди пожилых пациентов с ХСН снижение уровня гемоглобина только на 1 г/дл приводит к увеличению риска смерти от кардиальных причин на 28%, риска развития острого ИМ, острого коронарного синдрома и необходимости проведения ЧКВ на 23% [13]. Наряду с СД и анемией, фибрилляция предсердий повышает риск не только заболеваемости ХСН, но и смертности [14].

В нашем исследовании выявлены статистически значимые высокой степени прямые и обратные взаимосвязи уровня Nt-proBNP в сыворотке крови с трансферрином и ферритином соответственно. Уровень сывороточного железа также оказался значительно ниже в группе пациентов с ОДСН, СД 2 типа и анемией. В исследовании Klip I. T. с соавторами было установлено, что женский пол, более высокий класс ХСН по NYHA, высокие уровни мозгового натрийуретического пептида и анемия являлись независимыми предикторами железодефицита среди пациентов с ХСН. Авторы сообщают, что чем выше уровень Nt-proBNP при наличии СД и анемии, тем ниже уровень сывороточного железа и ферритина, а уровень насыщения трансферрином составляет менее 20% [15].

В исследовании мы выявили признаки системного воспаления у пациентов с ОДСН, СД 2 типа и анемией. Согласно нашим данным, среди данной когорты больных уровень СОЭ и СРБ выше, чем у пациентов без анемического синдрома. Эти данные подтверждаются результатами когортного исследования, в котором у пациентов с ОДСН и анемией уровень С-реактивного белка был выше, в сравнении с неанемичными пациентами [16], а наличие признаков системного воспаления у пациентов с анемией и ХСН имеет худший прогноз относительно сердечно-сосудистых рисков [17].

Нами установлено, что пациенты с ОДСН, нарушением углеводного обмена в анамнезе и анемией при госпитализации имеют более высокие значения гликемии и уровня гликированного гемоглобина. В литературе имеется объяснение этому феномену. Так дефицит железа в организме способствует изменению структуры клеточного гемоглобина, вызывает перекисное окисление, тем самым ускоряя его гликирование [18].

В литературе представлены данные о влиянии хронического анемического синдрома на структурно-функциональную перестройку сердца. В нашей работе у пациентов с ОДСН

и сопутствующим анамнезом СД 2 типа на фоне анемии статистически значимо чаще регистрируются повышенные значения ММЛЖ и ИММЛЖ. Эти данные подтверждаются исследованием Park S. K. et.al., в котором авторы установили обратную зависимость между уровнем гемоглобина и ГЛЖ [19]. Так, показатели ГЛЖ снижались по мере повышения уровня гемоглобина, причем как у лиц мужского, так и у лиц женского пола.

Отметим, что при анализе результатов обследования в группе пациентов с анемией диастолическая дисфункция была статистически значимо более выражена. Литературные источники подтверждают наше наблюдение: при увеличении дефицита железа в организме возрастает и распространенность ДД ЛЖ среди пациентов [20].

Ретроспективное исследование Karakoyun I. et al. показало, что уровень натрийуретических пептидов (НУП) статистически значимо отрицательно коррелирует с тяжестью анемии, а более высокий уровень НУП достоверно связан с более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [21]. В нашей работе фильтрационная функция почек, оцененная по уровню креатинина и цистатина С с последующим расчётом СКФ, оказалась значительно ниже в подгруппе пациентов с анемией.

Заключение

Частота встречаемости анемии среди госпитализированных пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа составила 29,8%, ЛЖД без анемии – 51,5%. Анемический синдром у больных с ОДСН и СД 2 типа представлен железодефицитной анемией в 85,7% и анемией хронических состояний в 14,3% случаев. У 2/3 пациентов анемия соответствует умеренной степени тяжести. ОР развития ОДСН на фоне СД 2 типа и анемии увеличивается в 2,4 раза, при ЛЖД – в 2,9 раза. Наличие ИБС, ИМ в анамнезе, ФП с ЧСС более 110 уд./мин., ренальной дисфункции, высокой активности неспецифического воспаления должно расцениваться как факторы риска формирования ОДСН у пациентов с СД 2 типа и анемией. Наличие ГЛЖ у больных с анемией увеличивает ОР развития ОДСН в 1,8 раза, ХБП – в 1,7 раза, повышение экскреции альбумина/белка с мочой >30 мг/г – в 5,7 раза, наличие канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, увеличение жесткости аорты – в 3,5 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138 (1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
2. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52 (10):818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.
3. Ватулин Н. Т., Тарадин Г. Г., Канишева И. В., Венжера В. В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59 (45):4–20. DOI: 10.18087/cardio.2638
4. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133 (1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.
5. Nakano H, Nagai T, Sundaram V, Nakai M, Nishimura K, Honda Y, et al. Impact of iron deficiency on long-term clinical outcomes of hospitalized patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;261:114–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.039.
6. Beale A, Carballo D, Stirnemann J, Garin N, Agoritsas T, Serratrice J, et al. Iron Deficiency in Acute Decompensated Heart Failure. *J Clin Med*. 2019;8 (10):1569. DOI: 10.3390/jcm8101569.
7. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12 (5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045.
8. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;258:185–191. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
9. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8 (4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957.
10. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2015;16 (6):14056–74. DOI: 10.3390/ijms160614056.
11. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709872.
12. Chobufo MD, Rahman E, Gayam V, Bei Foryoung J, Agbor VN, Farah F, et al. Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017–2018. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11 (1):124–127. DOI: 10.1080/20009666.2020.1854927.
13. Muzzarelli S, Pfisterer M; TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J*. 2006;152 (5):991–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.06.014.
14. Kajimoto K, Sato N, Takano T; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Relationship of renal insufficiency and clinical features or comorbidities with clinical outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6 (8):697–708. DOI: 10.1177/2048872616658586.
15. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165 (4):575–582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
16. Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, et al. Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure: Characteristics and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100 (32):e26892. DOI: 10.1097/MD.00000000000026892.
17. Kurz K, Lanser L, Seifert M, Kocher F, Pölzl G, Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7 (4):1880–1890. DOI: 10.1002/ehf2.12755.
18. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med Sci Monit*. 2019;25:8371–8378. DOI: 10.12659/MSM.916719.
19. Park SK, Jung JY, Kang JG, Hong HP, Oh CM. Association of Left Ventricular Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations. *Cardiology*. 2020;145 (8):485–491. DOI: 10.1159/000508034.
20. Bekfani T, Pellicori P, Morris D, Ebner N, Valentova M, Sandek A, et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol*. 2019;108 (2):203–211. DOI: 10.1007/s00392-018-1344-x.
21. Karakoyun I, Colak A, Arslan FD, Hasturk AG, Duman C. Anemia considerations when assessing natriuretic peptide levels in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35 (11):1677–1681. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.05.048.

Информация об авторах

Веклич Андрей Станиславович, ассистент кафедры кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: andrei_veklich@mail.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Information about the authors:

Andrey S. Veklich, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: andrei_veklich@mail.ru

Natalya A. Koziołova, Dr. Ci. (Med.), Prof., Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Получено / Received: 17.11.2021

Принято к печати / Accepted: 22.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-43-48

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ 1-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ РАЗНОЙ МАССЕ ТЕЛА

И.Н. Заковряшина, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, И.А. Гарина

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

Цель: изучить уровень молекул адгезии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) с различными индексами массы тела (ИМТ) на госпитальном этапе и через 12 месяцев после индексного события. **Материалы и методы:** в исследование было включено 126 человек с ОИМпST, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и 27 человек в группу контроля. Проведён анализ уровня sVCAM-1 в периферической крови в начале заболевания и через 12 месяцев, измерены ИМТ и объём талии. Выполнена оценка характера и частоты осложнений после ОИМпST. **Результаты:** уровни биомаркеров молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа повышаются в острый период ИМпST, статистически значимо снижаются, но остаются повышенными в 3,5 раза через 12 месяцев от индексного события по сравнению с начальными значениями. Не выявлена связь VCAM-1 с висцеральным ожирением в группах наших пациентов. Молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа повышаются у пациентов с летальным исходом, а также при повышении тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Таким образом, VCAM-1 может быть предиктором неблагоприятного исхода ОИМ на амбулаторном этапе. **Заключение:** в статье представлено изучение маркера системного воспаления VCAM-11 у пациентов с ОИМпST с различными типами ожирения или ИМТ на этапе госпитализации и амбулаторном наблюдении в течение года. Определение уровня VCAM-1 можно использовать для оценки интенсивности воспалительного процесса и риска развития неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда хроническая сердечная недостаточность, молекулы сосудистой адгезии, ожирение

Для цитирования: Заковряшина И. Н., Хаишева Л. А., Шлык С. В., Гарина И. А. Изучение молекул сосудистой адгезии 1 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при разной массе тела. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):43–48. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-43-48

Контактное лицо: Ирина Николаевна Заковряшина, irina.lavrinova@list.ru

STUDY OF TYPE 1 VASCULAR ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION AT DIFFERENT BODY WEIGHTS

I.N. Zakovryashina, L.A. Khaishcheva, S.V. Shlyk, I.A. Garina

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

Objective: to study the level of adhesion molecules in patients with STEMI with different BMI at the hospital stage and 12 months after the index event. **Materials and methods:** the study included 126 people with STEMI who had undergone PCI and 27 people in the control group. The analysis of the level of sVCAM-1 in peripheral blood at the beginning of the disease and after 12 months was carried out, BMI and waist volume were measured. An assessment of the nature and frequency of complications after STEMI was performed. **Results:** the levels of biomarkers of the vascular endothelial adhesion molecule type 1 increase during the acute period of STEMI, statistically significantly decrease, but remain increased by 3.5 times 12 months after the index event compared with the initial values. There was no association of VCAM-1 with visceral obesity in the groups of our patients. Vascular endothelial adhesion molecules of type 1 increase in patients with a fatal outcome, as well as with an increase in the severity of OSN and CHF. Thus, VCAM 1 can be a predictor of an unfavorable outcome of AMI. **Conclusions:** the article presents the study of a marker of systemic inflammation VCAM-11 in patients with STEMI with various types of obesity or BMI at the stage of hospitalization and outpatient follow-up during the year. The determination of the VCAM-1 level can be used to assess the intensity of the inflammatory process and the risk of adverse outcomes.

Keywords: acute myocardial infarction, chronic heart failure, vascular adhesion molecules, obesity.

For citation: Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Garina I.A. Study of type 1 vascular adhesion molecules in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation at different body weights. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):43-48. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-43-48

Введение

В Российской Федерации около 7 млн населения страдает ИБС, из которых 2,5 млн. – постинфарктные больные [1]. Стоит отметить, что уровень смертности от ИБС в целом у мужчин выше смертности у женщин в 7,2 раза, от инфаркта миокарда – в 9,1 раз [2]. В практику широко вводятся методы инвазивного лечения ИМпСТ, смертность при этом снижается. В соотношении между ИМпСТ и ИМбпСТ в последние годы за счёт лучшего лабораторного выявления меняется в сторону ИМбпСТ, но большая часть смертельных исходов остается у пациентов с ИМпСТ [3].

Среди факторов риска, влияющих на смертность от ОИМ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), важную роль играют метаболические нарушения, и ожирение – одно из них. Ожирение значительно чаще выявляется у мужчин, чем у женщин, особенно абдоминальное. Средняя продолжительность жизни мужчин, в отличие от женщин, уменьшается на 8–12 лет из-за нежелания прибегать к традиционным методам лечения ССЗ [4]. Люди, для которых ожирение стало основной причиной смерти, в среднем на 15,4 года моложе людей без ожирения [5].

Факт влияния ожирения на эндотелиальную дисфункцию не вызывает сомнения [6,7,8]. Ожирение является триггером экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, которые обеспечивают фиксацию на эндотелиоцитах циркулирующих в крови моноцитов и лимфоцитов. Любое депо жировой ткани продуцирует провоспалительные цитокины [9]. Молекула VCAM-1 экспрессируется на активированных эндотелиальных клетках, она быстро индуцируется в ответ на воспалительные стимулы, а также при проатеросклеротических состояниях [10]. VCAM-1 способствует миграции и адгезии лейкоцитов к кровеносным сосудам, играет важную роль в накоплении мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической, а также в развитии мононуклеарной инфильтрации при атеросклерозе [10,7].

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), или кластер дифференцировки 106 (CD106), – трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый только на цитокин-активированном эндотелии. VCAM-1 обеспечивают «прилипание» лейкоцитов, моноцитов и эозинофилов к эндотелию с их последующей миграцией в очаг воспаления. Их рас-

творимые формы sVCAM-1 можно рассматривать как маркеры активации эндотелия [11,12].

Цель исследования – изучить уровень VCAM-1 у больных ОИМпСТ на госпитальном этапе и через 12 месяцев в зависимости от изменения ИМТ, объема талии и развития осложнений.

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре терапии РостГМУ на базе МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону». От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании, имеется положительное решение локального этического комитета при РостГМУ.

Критериями включения стали подписанное информированное согласие; возраст > 18 лет; диагноз ИМпСТ, установленный, согласно критериям Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов; чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при поражении не более двух сосудов, не более двух установленных стентов. Критерии исключения – наличие клинически значимой сопутствующей патологии [печёночной недостаточности, острой или хронической почечной недостаточности, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, аутоиммунных, психических и острых инфекционных заболеваний или обострения хронических заболеваний]; ОИМ, развившийся после интервенционного/хирургического вмешательства; СД 2-го типа; онкологические заболевания в анамнезе за последние 5 лет.

Всем участникам выполнялись стандартные методы обследования и диагностики. Дополнительно для оценки ожирения, в том числе висцерального, использовались индекс массы тела (ИМТ) и объем талии (ОТ). общепринятые показатели ОТ для избыточной массы тела у мужчин – >94 см, для ожирения – >102 см [14].

Всем включённым в исследование пациентам при поступлении в стационар и через год от индекса события определяли в периферической крови VCAM-1 методом количественного иммуноферментного анализа, реактивами Bender MedSystems (диапазон измерения – 0,6–100,0 нг/мл).

В исследовании приняли участие 126 мужчин. Средний возраст пациентов составил 59,9±8,7 лет (ДИ [8,53–8,87]). Для группы контроля, сопоставимой по возрасту, без хронической патологии, включившей 27 человек

Таблица 1

Параметры висцерального ожирения в зависимости от уровня VCAM-1

I этап (n = 126)	VCAM-1 (нг/мл)	II этап (n = 115)	VCAM-1 (нг/мл)
ИМТ (кг ² /см) 28,49± 4,47	83,88± 4,30	ИМТ (кг ² /см) 28,48± 4,16	24,52 ±2,87
ОТ (см) 102,83±11,24		ОТ (см) 102,61±11,02	

Примечание: VCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, n – количество человек на этапе наблюдения

Таблица 2

Показатель VCAM-1 у группы пациентов с висцеральным ожирением

Группа	VCAM 1	
	I этап	II этап
I n=24	25,45±4,0 [87.75–86.15]	23.98±2.66 [23.49–24.47]
II n=21	82.54±0.33 [82.48–82.60]	24.57±3.09 [24.01–25.13]
III n=20	84.79±4.7 [83.97 –85.61]	24.7±2.7 [24.21–25.19]
IV n=23	85.34±4.06 [84.63–86.05]	24.34±2.7 [23.85–24.83]
V n=38	82.36±83.22 [81.50–83.2]	24.45±3.06 [23.89–25.01]

Примечание: [ДИ] 95% – доверительный интервал для набора данных, n – количество человек, I – госпитальный этап, II – амбулаторный этап

Таблица 3

Значение VCAM-1 у пациентов с разной степенью ОСН

Показатель	I	II	III
VCAM –1	83.11±1,02 [81.90–83.82]	88.33±4,89 [86.25–90.92]	90.47±2,31 [88.56–92.32]

Таблица 4

Значение VCAM-1 у пациентов с разной степенью ХСН

Показатель	I	II	III
VCAM –1	22.74±1,28 [22.41–23.27]	27.1±0,79 [26.53–27.86]	29.34±1,34 [28.11–30.72]

с нормальным ИМТ, средний возраст составил 58,7±6,3 (ДИ [5,90–6,70]).

Для изучения влияния висцерального ожирения у пациентов с ОИМпСТ участники были разделены на следующие группы:

I группа (24 человека) – нормальный ИМТ и нормальный ОТ,

II группа (21 человек) – нормальный ИМТ и повышенный ОТ,

III группа (20 человек) – избыточный ИМТ и повышенный ОТ,

IV группа (23 человека) – избыточный ИМТ и нормальный,

V группа (38 человек) – ожирение I–II степени и повышенный ОТ.

В исследовании не представлена группа лиц с ожирением и нормальными значениями объема талии, поскольку таких пациентов не найдено. На этапе годового наблюдения произошла незначительная ротация по количеству пациентов в группах: I группа – 23 человека; II группа – 19 человек; III группа – 18 человек; IV группа – 27 человек; V группа – 38 человек. Также была установлена прямая положительная связь повышения ОТ с увеличением ИМТ ($p < 0,05$, $r = 0,84$).

На этапе госпитализации выделены следующие осложнения: острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip I (107 человек, 84,9%), Killip II (9 человек, 7,2%), Killip III (10 человек, 7,9%), нарушение ритма сердца (НРС) (12 человек, 9,5%). Через 12 месяцев после индексного события: ХСН I – 65 человек (56,5%), ХСН IIa – 38 (33,1%), ХСН IIb – 12 человек (10,4%), НРС – 8 человек (6,96%), повторный ОИМ – 8 человек (6,96%), ОНМК – у 2 человек (1,7%). В группу НРС мы включили впервые возникшие эпизоды фибрилляции предсердий (ФП), желудочковые нарушения ритма высокой градации, согласно классификации Лауна-Вольфа (IVA, IVB, V). За год после индексного события общая смертность составила 8,7% (11 человек), на госпитальном этапе – 3,97% (5 человек), в течение последующего года – 5,2% (6 человек).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета прикладных программ «Excel 2007», «STATISTICA 12». Оценка гипотезы нормальности проведена с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводили с помощью t-теста. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, либо медианы (Me) и нижней и верхней квартилей в случае ненормального распределения. Дополнительно проведён непараметрический дисперсионный анализ. Сравнение групп по показателям проведено с помощью метода Манна-Уитни. Статистически значимыми различия приняты при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе уровня молекул сосудистой адгезии на госпитальном этапе ИМпСТ определено значимое повышение VCAM-1 ($82,89 \pm 5,58$ ДИ [81,91–83,87]) в отличие от группы контроля ($11,5 \pm 1,7$ ДИ [10,69–12,39]) (рис. 1). Уровень VCAM-1 статистически значимо снижается, но остаётся повышенным и через 12 месяцев после острого события ($24,51 \pm 2,81$ ДИ [24,00–25,02]) ($p < 0,05$).

При изучении молекул адгезии у пациентов с ИМпСТ с различными ИМТ или ОТ статистически значимых связей не выявлено ни на одном этапе нашего исследования (табл. 1).

При изучении уровня VCAM-1 у пациентов с ИМпСТ в группах висцерального ожирения статистически значимых связей не обнаружено (табл. 2).

У пациентов на этапе госпитализации при разной степени тяжести ОСН выявлено стати-

стически значимо повышение уровня VCAM-1 при Killip III ($p < 0,05$, $r = 0,24$) (табл. 3).

Через год от индексного события при увеличении степени тяжести ХСН наблюдается повышение уровня VCAM-1 ($p < 0,05$) (табл. 4). VCAM-1 у умерших пациентов ($83,99 \pm 1,17$ нг/мл), а также у лиц с повторным ОИМ ($84,56 \pm 2,01$ нг/мл) был выше, чем у остальных пациентов ($p < 0,03$, $p < 0,02$).

Обсуждение

Некоторые исследователи указывают на то, что циркулирующие молекулы адгезии клеток увеличиваются при ОИМ и являются потенциальными предикторами повышенного риска последующих сердечно-сосудистых событий [15]. Согласно многоцентровому исследованию MESA, VCAM-1 была достоверно связана с сердечной недостаточностью в течение длительного наблюдения [16]. Есть исследования, предлагающие использовать VCAM-1 для стратификации риска у пациентов с ХСН и при скрининге для выявления субъектов с риском событий, связанных с сердечной недостаточностью [17]. Под действием молекул адгезии возникает эндотелиальная дисфункция, которая ведёт к развитию и прогрессированию сердечной недостаточности. Уровни сосудистых молекул адгезии увеличиваются с увеличением тяжести ХСН и с наличием осложнений со стороны сердца [18]. После ИМпСТ пациенты с развившейся сердечной недостаточностью имеют более высокие значения sVCAM-1 и ICAM-1 по сравнению с пациентами, у которых не развивалась ХСН [19]. У наших пациентов выявлено увеличение уровня sVCAM-1 при увеличении тяжести ХСН. Доказано, что у пациентов с ИМпСТ повышение sVCAM-1 связано с повышенным риском неблагоприятных клинических событий в течение 12-месячного периода наблюдения [20].

У пациентов с ОИМ регистрировалась более высокая экспрессия VCAM-1 на эндотелиальных клетках коронарных артерий по сравнению с пациентами со стабильной ИБС. sVCAM-1 положительно коррелировала с маркерами инфаркта миокарда и со степенью сосудистого воспаления [21]. Количество пациентов с ОКС и хронической ИБС sVCAM-1 по сравнению с контрольной группой увеличивалось [22], у пациентов с ИБС после эпизодов нестабильной стенокардии, ИМбпСТ высокий уровень sVCAM-1 сохранялся на протяжении 6 месяцев, что говорит о длительном персестировании сосудистого воспаления [23]. Высокий сывороточный уровень VCAM-1 может служить индикатором воспалительных процессов при атеросклерозе и клинических проявле-

нии ИБС [24]. У всех наших пациентов также был высокий уровень sVCAM-1 по сравнению с группой контроля.

Имеются исследования, показавшие сочетание ожирения с повышенными показателями VCAM-1 в крови, и в то же время есть работы, показавшие отсутствие связи молекул адгезии с избыточной массой тела [24,25]. Нами не установлена связь sVCAM-1 с ИМТ или ОТ в группах наших пациентов.

Выводы

Уровни биомаркеров молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа повышаются

в острый период ИМпСТ, статистически значимо снижаются, но остаются повышенными в 3,5 раза через 12 месяцев от индексного события по сравнению с начальными значениями.

Не выявлена связь VCAM-1 с висцеральным ожирением в группах наших пациентов.

Молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа повышаются у пациентов с летальным исходом, а также при повышении тяжести ОШН и ХСН. Таким образом, VCAM-1 может быть предиктором неблагоприятного исхода ОИМ на амбулаторном этапе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Безверхов А. А., Ищенко О. Ю. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015–2019 гг. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021; (54–2):35–38. DOI: 10.24412/3453–9875–2021–54–2–35–38
2. Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Старинская М. А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (11):22–26. DOI: 10.15829/1560–4071–2017–11–22–26
3. *Российские клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы 2020 г.* – 157 с.
4. Гусова З. Р., Дзантиева Е. О. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин. *Вестник урологии*. 2019;7 (3):14–22. DOI: 10.21886/2308–6424–2019–7–3–14–22
5. de Cosio FG, Diaz-Apodaca B, Baker A, Cifuentes MP, Ojeda-Casares H, Constande D, et al. US Obesity Mortality Trends and Associated Noncommunicable Diseases Contributing Conditions Among White, Black, and Hispanic Individuals by Age from 1999 to 2017. *SN Compr Clin Med*. 2021;1–10. DOI: 10.1007/s42399–021–00850–2. Epub ahead of print. PMID: 33842841; PMCID: PMC8020827.
6. Жито А. В., Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О., Кожевникова М. В., Щендрыгина А. А. Структурные нарушения микроциркуляции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. *Матер. XXII Научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 29 мая 2019 г.)*. М.: НИЦ «Актуальность РФ», 2019.
7. Kashtalap V., Fedorova N., German A., Pecherina T., Kokov A., Brel N., et al. Lipid metabolism disorders in myocardial infarction patients with preserved left ventricular ejection fraction depending on the presence of obesity. *Atherosclerosis*. 2018; (275): e247–e248. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.787
8. Жито А. В., Юсупова А. О., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15 (6):892–899. DOI: 10.20996/1819–6446–2019–15–6–892–899
9. Ахмедов В. А., Шевченко А. С., Исаева А. С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1 (II):57–62.
10. Kunutsor SK, Bakker SJL, Dullaart RPF. Soluble Vascular Cell Adhesion Molecules May be Protective of Future Cardiovascular Disease Risk: Findings from the PREVENT Prospective Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24 (8):804–818. DOI: 10.5551/jat.38836.
11. Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; (2):21–25. DOI: 10.17238/PmJ1609–1175.2018.2.21–25
12. Мазурина Н. В. Экзогенно-конституциональное ожирение: клинические, гормональные и биохимические параметры персонализация лечения и мониторинга дис.док. мед.наук: 14.01.02 – Нац мед. исследовательский центр эндокринологии. М., 2019 –259 с.
13. Martín Castellanos Á, Cabañas Armesilla MD, Barca Durán FJ, Martín Castellanos P, Gómez Barrado JJ. Obesidad y riesgo de infarto de miocardio en una muestra de varones europeos. El índice cintura-cadera sesga el riesgo real de la obesidad abdominal [Obesity and risk of myocardial infarction in a sample of European males. Waist to-hip-ratio presents information bias of the real risk of abdominal obesity]. *Nutr Hosp*. 2017;34 (1):88–95. (In Spanish). DOI: 10.20960/nh.982.
14. Герман А. И., Федорова Н. В., Печерина Т. Б., Чернобай А. Г., Груздева О. В., Каретникова В. Н., и др. Влияние ожирения на клиническое течение инфаркта миокарда. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3 (1 (II)):70–75. eLIBRARY ID: 38165740
15. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, et al. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectin en pacientes con síndrome coronario agudo [Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56 (2):137–44. (In Spanish). DOI: 10.1016/s0300–8932 (03)76837–7.
16. Patel RB, Colangelo LA, Bielinski SJ, Larson NB, Ding J, Allen NB, et al. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2020;9 (22): e019390. DOI: 10.1161/JAHA.120.019390.
17. Fang L, Moore XL, Dart AM, Wang LM. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12 (3):305–12. DOI: 10.11909/j.issn.1671–5411.2015.03.020.
18. Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN, et al. The prognostic value of circulating soluble cell adhesion molecules in patients with chronic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5 (4):507–16. DOI: 10.1016/s1388–9842 (03)00009–6.

19. Lino DOC, Freitas IA, Meneses GC, Martins AMC, Daher EF, Rocha JHC, et al. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52 (12): e8658. DOI: 10.1590/1414-431X20198658.
20. Hayek A, Paccalet A, Mechtoff L, Da Silva CC, Ivanov F, Falque H, et al. Kinetics and prognostic value of soluble VCAM-1 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9 (2):493–501. DOI: 10.1002/iid3.409.
21. Radecke CE, Warrick AE, Singh GD, Rogers JH, Simon SI, Armstrong EJ. Coronary artery endothelial cells and microparticles increase expression of VCAM-1 in myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2015;113 (3):605–16. DOI: 10.1160/TH14-02-0151.
22. Yip HK, Wu CJ, Hang CL, Chang HW, Yang CH, Hsieh YK, et al. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris. *Int Heart J.* 2005;46 (4):571–81. DOI: 10.1536/ihj.46.571.
23. Корой П. В., Сляднев С. А., Ягода А. В. Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15 (1):23–27. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15004
24. Kunutsor SK, Bakker SJL, Dullaart RPF. Soluble Vascular Cell Adhesion Molecules May be Protective of Future Cardiovascular Disease Risk: Findings from the PREVENT Prospective Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24 (8):804–818. DOI: 10.5551/jat.38836.

Информация об авторах

Заковряшина Ирина Николаевна, аспирант кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0001-5487-5847, e-mail: irina.lavrinova@list.ru

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

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

Гарина Ирина Андреевна, к. м.н., ассистент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-9897-0499, e-mail: korpus38@gmail.com.

Information about the authors

Irina N. Zakovryashina, Postgraduate student of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0001-5487-5847, e-mail: irina.lavrinova@list.ru

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0003-3070-8424

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

Irina A. Garina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don Russia, ORCID: 0000-0002-9897-0499, e-mail: korpus38@gmail.com

Получено/Received: 14.10.2021

Принято к печати/Accepted: 17.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-49-59

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИНСОМНИЕЙ

И.Н. Васильева¹, А.И. Чесникова², О.С. Клименкова¹, А.М. Бикметова¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: сравнительная оценка эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в виде монотерапии и в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания. **Материалы и методы:** в исследование было включено 79 пациентов с АГ (средний возраст – 52,4±4,7 лет). Пациенты I группы в течение 12 недель получали ИАПФ рамиприл, пациенты II группы – комбинацию ИАПФ рамиприла и синтетического аналога мелатонина. Всем пациентам до начала лечения и через 12 недель выполнялось СМАД на приборе BPLab с технологией Vasotens® (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Уровень тревоги и депрессии определяли по Шкале HADS, сомнологические нарушения – по «Шкале дневной сонливости Эпворта», «Индексу тяжести инсомнии» (С. Morin), «Субъективной оценке характеристик сна», Питтсбургскому опроснику на определение индекса качества сна (PSQI). Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SPSS 22.0 (SPSS Inc, США). **Результаты:** антигипертензивная терапия ИАПФ рамиприлом в комбинации с мелатонином сопровождалась более значимой нормализацией циркадных биоритмов сна, итоговый балл индекса тяжести инсомнии улучшился на 22,3% (p=0,001). На фоне комбинированной терапии наблюдалось более выраженное снижение основных параметров СМАД, особенно в ночной период, а также показателей центрального аортального давления по сравнению с применением ИАПФ в виде монотерапии (p<0,05). Включение в схему лечения мелатонина способствовало и более значимому улучшению эластичности сосудистой стенки, о чём позволяло судить более выраженное снижение скорости распространения пульсовой волны в аорте (p<0,01), показателя времени распространения отражённой волны в аорте (p=0,04), большее повышение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (p=0,01). **Выводы:** применение ИАПФ рамиприла в комбинации с мелатонином способствовало усилению антигипертензивного и вазопротективного эффектов у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сомнологические нарушения, рамиприл, мелатонин

Для цитирования: Васильева И. Н., Чесникова А. И., Клименкова О. С., Бикметова А. М. Оценка эффективности медикаментозного лечения пациентов с артериальной гипертензией и инсомнией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):49–59. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-49-59

Контактное лицо: Инна Николаевна Васильева, inniva77@mail.ru

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INSOMNIA

I.N. Vasilieva¹, A.I. Chesnikova², O.S. Klimenkova¹, A.M. Bikmetova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: chronic sleep disturbance is a comorbid condition with arterial hypertension, often combined with affective disorders, anxiety, depression. Forced sleep deprivation in patients with hypertension indicates a high activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and desynchronization of biological rhythms caused by a probable deficit in melatonin secretion during the night. Timely elimination of any pathological process associated with insomnia and arterial hypertension (AH) in the early stages of its development is a prerequisite for the effectiveness of therapy. Therefore, initial therapy should help neutralize the adverse effects of RAAS and improve the 24-hour blood pressure (BP) profile. The aim of this study was to determine the therapeutic effect of monotherapy with an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor,

as well as in combination with a synthetic analogue of melatonin, on the course of hypertension and parameters of systemic hemodynamics in patients with first degree hypertension with insomnia at the onset of the disease. Combined therapy with an ACE inhibitor and a synthetic analogue of MT in patients with hypertension and insomnia was accompanied by an improvement in the clinical state, achievement of the target blood pressure level in most patients, positive dynamics of central blood pressure parameters and indicators reflecting the rigidity of peripheral arteries.

Keywords: arterial hypertension, sleep disturbance, ramipril, melatonin

For citation: Vasilieva I.N., Chesnikova A.I., Klimenkova O.S., Bikmetova A.M. Evaluation of the effectiveness of drug treatment in patients with arterial hypertension and insomnia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):49-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-49-59

Corresponding author: Inna Vasilieva, inniva77@mail.ru

Введение

Сон, являясь сложноорганизованным нейробиохимическим процессом, определяет особо важную регуляторную роль в жизнедеятельности организма [1]. Хронические нарушения сна, именуемые инсомнией, встречаются у 20% населения и ассоциированы с риском развития нервно-психических расстройств, иммунологических нарушений, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), неопластических процессов, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3, 4, 5].

В последнее время большое внимание уделяется изучению связи между нарушениями сна и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В ряде исследований показано, что жалобы на бессонницу не являются второстепенными симптомами в популяции среднего и старшего возраста, так как могут иметь серьёзные сердечно-сосудистые последствия [7]. В клинической практике следует учитывать жалобы на нарушения сна при проведении клинической оценки сердечно-сосудистого риска, в частности, у пациентов с АГ [8].

Согласно результатам недавно проведенных исследований, около 50% пациентов с дефицитом сна страдают артериальной гипертензией (АГ), а 40% больных АГ имеют сомнологические расстройства [9, 10]. И сегодня уже ни у кого не вызывает сомнения наличие особой функциональной связи между этими двумя состояниями. Вынужденная депривация сна у пациентов с АГ свидетельствует о высокой активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и десинхронозе биологических ритмов, вызванном вероятным дефицитом секреции мелатонина в ночной период. В связи с этим патогенетический подход к терапии, в частности, направленный на снижение активности РААС и устранение дефицита мелатонина, является необходимым условием эффективного лечения.

Современные поведенческие и социальные факторы разобщают согласованность процессов сна и бодрствования, что способствует

нейрогуморальной перестройке с нарушением циркадных физиологических биоритмов, приводящих к снижению секреции мелатонина (MT) – эндогенного адаптогена, основного гормона эпифиза [11]. О значимой регулирующей роли этого инкретина известно с момента опубликования результатов наблюдения в 1953 г. американского ученого Аарона Б. Лернера [12]. Однако на открытие основного компонента, способного блокировать синтез меланоцитостимулирующего гормона, потребовалось несколько лет упорного изучения более 250 тыс. эпифизов, в результате чего удалось идентифицировать вещество, названное Лернером «мелатонином». В последующем, благодаря научным исследованиям Джулиуса Аксельрода, были открыты свойства многих нейромедиаторов и установлена первостепенная роль мелатонина в регуляции биологических ритмов [13]. Не так давно была доказана способность отдельных клеток бронхиального дерева, крови, ЖКТ, сетчатки, простаты, яичников вырабатывать мелатонин, что и объясняет его удивительные свойства, проявляющиеся в органах, имеющих MT₁ и MT₂ рецепторы [2, 3, 14].

В настоящее время установлено, что мелатонин, обладая массой положительных эффектов, проявляет выраженный антиоксидантный потенциал. Путём ингибирования фермента NF-κB этот инкретин способен уменьшать экспрессию многих воспалительных цитокинов и фиброзных маркеров (IL-6, TNF-α, COX-2, PC1 и TGF-β) [15, 16, 17]. В то же время, повышая активность клеточных энзимов CAT, MnSOD и NADPH-оксидазы (p22 и NOX2), мелатонин стимулирует антиоксидантную защиту мононуклеарных клеток [18], препятствует образованию активных форм кислорода (АФК), способствует уменьшению окислительного стресса и нормализации деятельности митохондрий [19], тем самым проявляет мощное кардио-, вазо- и нейропротективное свойство.

К основным классам антигипертензивных препаратов, оказывающим выраженное органопротекторное действие, относятся ингиби-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с АГ и инсомнией, включённых в исследование

Клиническая характеристика	I группа	II группа	P ₁₋₂
Количество пациентов	34	34	н/д
Женщины, %	58,8	61,8	н/д
Мужчины, %	42,2	38,2	н/д
Средний возраст, лет	51,9 ± 5,4	54,1 ± 4,8	н/д
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 3,6	25,2 ± 4,8	н/д
Ожирение, %	14,7	17,6	н/д
САД офисное, мм рт.ст.	145,8 ± 5,2	147,1 ± 6,1	н/д
ДАД офисное, мм рт.ст.	93,3 ± 4,7	95,3 ± 5,3	н/д
ЧСС, уд/мин	78,27 ± 6,2	77,9 ± 6,3	н/д
Длительность инсомнии, мес	7,8 ± 1,8	8,1 ± 2,2	н/д
Табакокурение, %	38,2	26,5	н/д
Уровень общего холестерина, ммоль/л	4,7 ± 0,5	5,1 ± 0,7	н/д
Креатинин, мкмоль/л	71,1 ± 2,6	69,9 ± 2,4	н/д
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,1	5,0 ± 0,1	н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	364,6 ± 15,9	365,6 ± 12,7	н/д

торы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), среди которых особое место занимает рамирил. Протективное действие рамирила связано со способностью его метаболита рамирилата снижать активность тканевой РААС, подавлять синтез АФК и оксидативную альтерацию белков клеточной мембраны [20]. Исследования последних лет открыли антипролиферативные и антиапоптозные свойства рамирила, проявляющиеся в ингибировании протеолитических ферментов (каспаз), играющих важную роль в процессах клеточного стресса, воспаления и некроза [21], что в настоящее время имеет особую актуальность в связи с возможным ухудшением течения хронических ССЗ и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений при новой коронавирусной инфекции [22]. Оптимистичными представляются результаты научных исследований о способности мелатонина максимально усиливать иммунный ответ в лечении больных COVID-19 [23]. В связи с этим в настоящее время открываются большие перспективы использования ИАПФ и аналогов мелатонина в составе комплексной терапии пациентов с нарушениями сна и АГ, в том числе с учётом пандемии COVID-19.

С целью определения эффективности применения ИАПФ в виде монотерапии и в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания нами проведено открытое, рандомизированное, клиническое исследование.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в виде монотерапии и в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина у пациентов с АГ и инсомнией в дебюте заболевания.

Материал и методы

В амбулаторных условиях обследовано 200 пациентов с АГ, из которых 79 человек были отобраны в настоящее исследование (47 женщин и 32 мужчин, средний возраст – 52,4 ± 4,7 лет). Критерии включения в исследование – наличие впервые диагностированной АГ 1-й степени и различных нарушений сомнологического статуса, подписанное пациентами информированное добровольное согласие. Средний уровень систолического артериального давления (САД) у обследуемых на момент скрининга составлял 146,9 ± 8,2 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 94,3 ± 5,5 мм рт. ст., продолжительность инсомнии – 8,0 ± 2,1 мес. Из настоящего исследования исключены пациенты с АГ 2-й и 3-й степенями, ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, онкологическими заболеваниями, с тяжёлыми соматическими заболеваниями, требующими постоянной терапии, а также беременные женщины.

Перед началом исследования и через 12 недель наблюдения всем больным прово-

дили клинико-инструментальное обследование, включавшее измерение АД (тонометром OMRON M2 Basic), регистрацию ЭКГ (аппаратом Schiller Cardiovit AT-1), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) («BPLab», ООО «Петр Телегин»). Определяли дневные, ночные, среднесуточные значения САД и ДАД, среднее и пульсовое АД (СрАД, ПАД), величину утреннего подъема САД и ДАД (ВУП), вариабельность САД и ДАД, суточный индекс (СИ) АД, типы суточных кривых АД. Величину суточной нагрузки давлением оценивали по индексу времени (ИВ), индексу площади (ИП), общему гипербарическому индексу (ГБИ) отдельно для САД и ДАД. Для определения параметров центрального аортального давления и ригидности артериальных сосудов использовали комплекс программного мониторингирования АД «BPLab» с технологией Vasotens®, позволяющий проводить оценку состояния кровеносных сосудов различного диаметра. Анализ параметров аортальной (центральной) гемодинамики проводили по уровню САД и ДАД в аорте (САДао, ДАДао), пульсового аортального АД (ПАДао). Базовые показатели ригидности артериальных сосудов оценивали по времени распространения отраженной волны в аорте (Reflected Wave Time (RWTT)), скорости распространения пульсовой волны в аорте (Pulse Wave Velocity (PWVao)), длительности периода изгнания (Expulsion Duration (ED)), центральному индексу аугментации (Augmentation Index (AIxao)) и приведённому его показателю по частоте сердечных сокращений (ЧСС), равному 75 уд./мин. (AIx@75), максимальной скорости нарастания артериального давления ($dp/dt \max$), индексу жесткости артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index (ASI)), амплификации пульсового давления (Pulse Pressure Amplification (PPA)) и индексу Buckberg (индексу эффективности субэндокардиального кровотока SEVR). Для расчёта скоростных характеристик проводили измерение длины аорты (см) от верхнего края грудины до верхнего края лонной кости с последующим введением значений в программное обеспечение СМАД во время программирования и инициации прибора. Уровень тревоги и депрессии определяли по Шкале HADS, сомнологические нарушения – по «Шкале дневной сонливости Эпворта», «Индексу тяжести инсомнии» (С. Morin), «Субъективной оценке характеристик сна» (Вейн А. М., Левин Я. И.), Питтсбургскому опроснику на определение индекса качества сна (PSQI). По результатам комплексного обследования у 11 человек была выявлена ложная изолированная систолическая АГ, характеризующаяся повышением значений САД, измеренного на плечевой артерии, при

нормальном уровне центрального АД. Пациентам данной категории было проведено расширенное врачебное консультирование врачами отделения профилактики без назначения медикаментозной терапии, в связи с чем из исследования они были исключены.

В зависимости от предложенной в дальнейшем схемы лечения больные АГ с инсомнией ($n=68$) были рандомизированы на две группы (табл. 1). Представители I группы ($n=34$) в качестве антигипертензивной терапии в течение 12 недель принимали ИАПФ рамиприл в средней дозе $4,6 \pm 1,7$ мг/сут. Пациентам II группы ($n=34$) помимо ИАПФ рамиприла в схему лечения был включен синтетический аналог мелатонина пролонгированного высвобождения (3 мг), который необходимо было применять перед сном.

Весь период наблюдения пациентам не рекомендовалось заниматься интенсивными видами спорта, деятельностью с максимальной концентрацией внимания и пребывание в ярко освещенном помещении за 2 часа до сна. Все участники исследования проводили самоконтроль АД и пульса в домашних условиях с заполнением соответствующих дневников, старались придерживаться низкосолевой диеты и мероприятий по гигиене сна. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации (2013 г.) с учетом изменений, принятых на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной медицинской ассоциации.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу SPSS 22.0 (SPSS Inc, США). Определяли средние величины и среднеквадратичное отклонение ($M \pm s. d.$), доверительный интервал (95% ДИ). Для проверки нормальности распределения числовых переменных при величине выборки более 50 использовался критерий Колмогорова-Смирнова, при выборке менее 50 – Шапиро-Вилка. Для установления групповых различий использовался критерий Уилкоксона (Вилкоксона). Методом Спирмена проводили корреляционный анализ. Статистически достоверными являлись различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

Несмотря на сложившуюся напряженную эпидемическую обстановку, исследование завершили 67 пациентов. Процент выбытия из исследования составил 1,5% (по причине заболевания COVID-19).

Улучшение клинического статуса и нормализация уровня АД у большинства пациентов к концу периода наблюдения свидетельствовали о положительной динамике в обеих груп-

Таблица 2

Динамика сомнологических показателей у пациентов I и II групп с АГ и инсомнией на фоне терапии

Показатели		I группа (n=34)		II группа (n=33)		P ₁₋₂
		M ± s.d	95% ДИ	M ± s.d	95% ДИ	
HADS (тревога), балл	исходно	9,5±3,1	8,2 - 10,8	9,7±2,8	8,6 - 10,7	<0,001
	в конце наблюдения	8,6±1,8	7,9 - 9,4	6,0±1,8*	5,3-6,7	
HADS (депрессия), балл	исходно	6,8±2,2	5,9 - 7,8	6,3±2,2	5,5 - 7,2	0,02
	в конце наблюдения	6,4±2,2	5,5 - 7,3	4,8±1,9*	4,1-5,5	
PSQI, балл	исходно	11,3±1,4	10,7-11,9	10,7±2,8	10,0 - 11,4	0,001
	в конце наблюдения	10,5±1,6	9,9 - 11,3	7,9±1,5*	5,5-6,7	
Средний балл по ИТИ	исходно	20,4±3,5	17,0-23,3	20,3±3,7	16,9-23,5	<0,001
	в конце наблюдения	18,5±2,7*	15,8-21,1	15,9±2,5*	13,6-18,0	
Длительность сна, час	исходно	6,2±1,2	5,3- 6,7	6,4±1,2	5,9 - 6,8	<0,001
	в конце наблюдения	6,9±0,9	5,7 - 6,9	7,9±0,9*	7,5-8,2	
Кол-во сновидений, балл	исходно	1,8±0,7	1,5-2,2	1,8±0,8	1,3-2,3	н/д
	в конце наблюдения	2,3±0,7*	1,5-2,8	2,4±0,7*	1,9-3,0	
Ночные пробуждения, балл	исход.	2,6±1,1	1,9-3,7	2,6±0,8	2,1-3,4	н/д
	в конце наблюдения	3,1±0,9	2,6-3,7	3,2±1,1	2,6-3,9	
Время засыпания, балл	исходно	1,9±0,7	1,3-2,6	1,9±0,7	1,2-2,5	0,03
	в конце наблюдения	2,1±0,9	1,4-2,9	2,4±0,8*	1,8-3,0	
Качество пробуждения, балл	исход.	1,7±0,9	1,2-2,5	1,7±0,9	1,1-2,4	0,02
	в конце наблюдения	2,0±0,9	1,3-2,8	2,4±0,5*	1,9-2,9	
Качество сна, балл	исходно	2,4±0,9	1,8-3,1	2,4±0,8	1,7-3,2	0,001
	в конце наблюдения	2,7±1,0	1,9-3,5	3,1±0,8*	2,5-3,9	
Шкала Эпворта, балл	исходно	6,8±2,7	4,3-9,2	6,9±2,4	4,7-8,9	н/д
	в конце наблюдения	6,3±1,9*	4,6-7,2	6,3±1,7	5,1-7,7	

Примечание: * — p < 0,05

пах вне зависимости от предложенной схемы терапии. Согласно результатам самоконтроля АД в домашних условиях 35,3% представителей I группы и 45,5% пациентов II группы достигли уровня АД <130/80 мм рт.ст., а уровня АД <135/85 мм рт.ст. – 76,5% и 87,9% соответственно. Офисное САД в I группе уменьшилось на 7,8% (с 145,8±5,2 до 134,4±3,7 мм рт.ст.; p < 0,0001), ДАД – на 8,1% (с 93,3±4,7 до 85,7±4,2 мм рт.ст.; p < 0,0001). У представителей II группы САД снизилось на 12,2% (с 147,1±6,1 до 129,2±9,6; p < 0,0001), ДАД – на 13,7% (с 95,3±5,3 до 82,3±6,6 мм рт.ст.; p < 0,0001).

С нормализацией уровня АД улучшились субъективные характеристики сна, однако

в группе пациентов, принимавших синтетический аналог мелатонина, степень позитивных изменений была большая и вполне ожидаемая (табл. 2): сократилось время засыпания и дневной сонливости (на 26,3% и 8,7%; p < 0,0001), увеличились время сна и количество сновидений (на 23,0% и 28,8%; p=0,04), нормализовалось качество утреннего пробуждения (на 41,2%; p=0,0001).

Эти изменения повлияли на качество сна и итоговую суммарную оценку: итоговый балл индекса тяжести инсомнии (ИТИ) улучшился на 22,3% (p=0,001), средний балл Питтсбургского опросника PSQI – на 26,2% (p<0,0001).

Таблица 3

**Сравнительная оценка параметров СМАД у пациентов обеих групп
на фоне проводимой терапии**

Показатели	I группа (n=34)		II группа (n=33)		P ₁₋₂
	М (95% ДИ)	Δ	М (95% ДИ)	Δ	
САД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	146,8 (144,5 - 148,9)	-8,5*	147,1 (143,6 - 156,3)	-10,8*	0,01
	134,4 (133,5 - 136,7)		131,2 (110,0 - 136,4)		
САД ночное, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	136,2 (123,8 - 144,9)	-6,2*	137,5 (122,9-145,0)	-11,8*	0,001
	127,8 (118,6-131,9)		121,3 (115,7-131,3)		
ДАД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	91,7 (89,0 - 93,3)	-7,6*	92,3 (86,1 - 9,3)	-9,8*	0,09
	84,7 (80,7 - 88,8)		83,3 (64,6 - 85,2)		
ДАД ночное, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	88,2 (76,8-92,1)	-6,5*	88,5 (76,0-92,5)	-9,8*	0,04
	82,4 (73,7-89,2)		79,8 (72,6-85,9)		
ПАД (с), мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	54,1 (52,5 - 56,2)	-7,8*	54,8 (50,5 - 59,1)	-14,2*	0,02
	49,9 (46,6 - 52,5)		47,0 (44,6 - 50,6)		
СрАД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	107,4 (104,6 - 108,4)	-7,5*	107,6 (103,8 - 111,4)	-10,2*	0,02
	99,3 (97,2 - 102,8)		96,6 (92,9 - 98,2)		
ЧСС, уд./мин. исходно в конце наблюдения	78,3 (72,0 - 83,2)	-7,2*	78,1 (76,3 - 80,5)	-11,9*	0,001
	72,7 (63,3-75,4)		68,8 (63,0-72,0)		
ИВСАД сутки, % исходно в конце наблюдения	69,5 (31,4-97,5)	-50,9*	68,7 (29,2-100,0)	-70,3*	0,001
	33,4 (16,1-54,2)		20,4 (12,2-48,5)		
ИП САД сут, у.е. исходно в конце наблюдения	140,5 (119,5-179,5)	-50,7*	148,2 (122,2-190,4)	-71,1*	0,001
	69,2 (66,9-101,2)		42,9 (20,8-77,5)		
ИВДАД сутки, % исходно в конце наблюдения	51,3 (26,7-82,4)	-53,0*	55,3 (16,3-79,6)	-62,6*	0,001
	24,1 (1,4-41,8)		20,7 (0,0-34,3)		
ИП ДАД сут у.е исходно в конце наблюдения	100,7 (97,2 - 142,8)	-55,5*	107,2 (65,6-150,6)	-68,4*	0,01
	44,8 (2,9-85,3)		33,9 (8,8-52,7)		
ГБИ САД сут, % исходно в конце наблюдения	163,2 (126,7-213,0)	-46,5*	171,5 (128,6-220,2)	-64,2*	0,01
	87,3 (76,4-119,7)		61,4 (43,5-110,3)		
ГБИ ДАД сут, % исходно в конце наблюдения	107,1 (90,5 - 152,6)	-51,5*	110,4 (86,4-161,1)	-56,3*	0,04
	51,9 (12,8-95,4)		48,3 (12,0-86,3)		
ВУП САД, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	40,2 (28,0-58,4)	-33,3*	38,7 (32,2-57,8)	-42,4*	0,063
	26,8 (14,5-37,6)		22,3 (14,6-40,8)		
ВУП ДАД, мм рт. ст., исходно в конце наблюдения	24,1 (22,8-28,2)	-29,4*	25,5 (20,2-34,7)	-36,5*	н/д
	17,0 (14,5-22,0)		16,2 (12,0-18,3)		
СУП САД, мм рт. ст., исходно в конце наблюдения	18,9 (12,4-28,5)	-43,9*	18,7 (10,4-30,6)	-50,8*	0,01
	10,6 (8,9 -12,0)		9,2 (8,4 -10,8)		
СУП ДАД, мм рт. ст., исходно в конце наблюдения	15,0 (10,3-18,5)	-6,0*	15,1 (10,2-18,0)	-11,3*	н/д
	14,1 (10,0-16,7)		13,4 (9,5-15,9)		
Вар ЧСС сут, уд/мин., исходно в конце наблюдения	8,8 (8,0-10,8)	-10,2*	8,9 (8,0-10,6)	-24,7*	0,001
	7,9 (7,3-8,5)		6,7 (6,1-7,1)		
Вар САД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	14,7 (12,4-18,0)	-4,8	14,6 (12,5-17,0)	+2,1	0,04
	14,0 (10,2-18,5)		14,9 (10,6-18,6)		
Вар ДАД сут, мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	13,2 (11,8-14,2)	-7,5*	13,3 (10,8-15,0)	-10,5*	0,09
	12,2 (9,5-14,0)		11,9 (8,5-13,4)		

Примечание: * — p<0,05.

Динамика показателей центрального аортального давления и сосудистой ригидности у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне терапии

Показатели	I группа(n=34)		II группа(n=33)		P ₁₋₂
	M (95% ДИ)	Δ	M (95% ДИ)	Δ	
САДао (с), мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	133,12 (124,23–138,93)	-6,9*	134,13(130,92–137,33)	-10,8*	<0,01
	123,85 (117,47–130,52)		119,60 (110,74–123,45)*		
ДАДао (с), мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	83,65 (82,45–92,04)	-5,9*	83,73 (81,27–93,19)	-6,4*	0,09
	78,69 (74,13–85,53)		78,35 (73,71–81,88)		
СрАДао(с), мм рт.ст. исходно в конце наблюдения	104,63 (102,49–108,17)	-7,3*	104,02 (100,89–108,31)	-9,9*	0,03
	96,96 (101,68–105,65)		93,73 (95,82–99,63)		
ПАДао (с), мм рт. ст. исходно в конце наблюдения	45,23 (42,95–46,71)	-6,6*	46,06 (40,95–49,17)	-7,2*	нд
	42,76 (38,54–45,79)		42,73 (37,58–44,68)		
SEVR, % исходно в конце наблюдения	118,75 (111,82-128,68)	+8,2*	118,13 (113,18–122,27)	+11,5*	0,01
	129,42 (122,05–135,94)		133,54 (127,94–146,12)		
AIXao, % исходно в конце наблюдения	32,42 (30,64–34,95)	-8,1*	33,02 (27,6–40,6)	-9,8*	нд
	29,80 (22,29–30,39)		29,77 (18,3 -35,16)		
PPA, % исходно в конце наблюдения	135,63 (129,94–136,06)	-4,0*	134,86 (132,09–137,64)	-5,8*	0,07
	130,25 (120,84–135,66)		127,20 (117,32–135,20)		
ЕД, мс исходно в конце наблюдения	329,80 (318,53–341,06)	-10,1*	331,69 (305,35–386,64)	-10,7*	нд
	296,41 (224,42–338,41)		296,23 (235,37–344,89)		
RWTT, мс исходно в конце наблюдения	135,63 (124,82–142,17)	+4,0*	132,73 (128,58–154,57)	+6,5*	0,04
	141,29 (123,69–146,38)		142,01 (126,61–156,85)		
PWVao, м/с исходно в конце наблюдения	10,80 (8,48–12,94)	-5,2*	10,79 (8,75–13,67)	-9,5*	<0,01
	10,24 (7,93–10,97)		9,76 (7,99–10,42)		
AIx@75, % исходно в конце наблюдения	-4,95 (-9,4-(+5,8))	+8,9*	-4,92 (-17,1-(+6,9))	+9,7*	нд
	-5,39 (-22,27 -(+2))		-5,40 (-26,53 -(+3))		
dP/dt max, мм рт.ст. исходно в конце наблюдения	557,14 (510,79–616,87)	-5,2*	561,60 (587,67–624,52)	-6,8*	нд
	530,73 (518,85–598,60)		523,87 (509,79–576,87)		
AASI, у.е. исходно в конце наблюдения	0,356 (0,209–0,531)	-8,1*	0,362 (0,225–0,524)	-9,4*	0,08
	0,327 (0,163–0,428)		0,331 (0,167–0,389)		
ASI, мм рт. ст исходно в конце наблюдения	143,84 (120,94–209,72)	-5,9*	144,36 (127,74–207,46)	-7,1*	0,056
	135,36 (126,14–146,78)		134,12 (126,54–140,45)		

Выявленная прямая зависимость между суточным САД и итоговым ИТИ ($r=0,654$; $p=0,02$), PSQI и дневным САД ($r=0,624$; $p=0,04$), уровнем тревоги по шкале HADS и PSQI ($r=0,515$; $p=0,04$), дневной сонливостью и суточным САД ($r=-0,384$; $p=0,03$) у пациентов II группы свидетельствовала о значимой роли комбинированной терапии, включавшей антигипертензивный препарат ИАПФ и мелатонин, в лечении пациентов с АГ и инсомнией.

по большей степени снижения анализируемых параметров СМАД, особенно в ночной период (табл. 3). Так, у пациентов II группы уровень САД за сутки уменьшился на 10,8%, ПАД суточное – на 12,4%, среднее АД за сутки – на 10,2%, САД ночное – на 16,2 мм рт. ст., ДАД ночное – на 8,9 мм рт. ст., что статистически значимо было более выраженным ($p < 0,05$) по сравнению с динамикой соответствующих показателей у пациентов I группы, получавших ИАПФ в виде монотерапии.

По мере уменьшения среднего уровня АД у пациентов обеих групп на фоне проводимой

терапии происходило существенное снижение прессорной нагрузки. При этом добавление мелатонина к антигипертензивной терапии обеспечило наибольшую степень снижения суточной гипербарической нагрузки: ИП САД сут. во II группе снизился на 71,1% ($p=0,01$), ИП ДАД сут. – на 78,4% ($p=0,03$), что было статистически более значимым ($p < 0,05$), чем у представителей I группы, у которых степень снижения суточных значений ИП САД и ДАД составила 50,7% ($p=0,01$) и 55,5% ($p=0,0003$) соответственно.

Известно, что первоочередное влияние на величину ИП имеют продолжительность «превышенного критического порога давления» и степень АГ. Поэтому особый интерес представляла интерпретация индексов времени АД – суммарного процента времени, превышающего предельно допустимый уровень САД и ДАД соответствующего суточного периода. Несмотря на то, что общепризнанных нормативов данного параметра в настоящее время нет, у пациентов обеих групп наблюдалось более чем двукратное снижение темпов нагрузки давлением от исходных значений. Суточный индекс времени САД в I группе уменьшился на 51,9%, суточный ИВ ДАД – на 53,0% ($p < 0,00001$). У пациентов II группы степень снижения данных показателей была более выраженной ($p < 0,05$): суточные ИВ САД и ДАД снизились на 65,1% ($p < 0,0001$) и 62,5% ($p < 0,0001$) соответственно. Более выраженное снижение и общего гипербарического индекса (ГБИ) САД ($p=0,01$) и ДАД ($p=0,04$) регистрировалось у пациентов, получавших ИАПФ рамиприл в комбинации с мелатонином.

Несмотря на значимую динамику утренних величин СМАД, к концу периода наблюдения внутри каждой группы, межгрупповых различий в скорости и величине утреннего подъема АД установлено не было, за исключением СУП систолического АД – более выраженное снижение у пациентов II группы ($p=0,01$).

Анализ суточного профиля АД (СПАД) не выявил межгрупповой статистической разницы к концу периода наблюдения, однако во всех группах в два раза снизилось количество «non-dipper» и увеличилось число «dipper»: для САД и ДАД – до 70,6% и 73,5% в I группе, до 84,8% и 81,8% – во II группе. Следовательно, выявленная на этапе скрининга инверсия СПАД у доминирующего большинства больных АГ указывала на исходную гиперсимпатикотонию, тем ярче проявился отрицательный хронотропный эффект назначенной терапии к концу периода наблюдения. У пациентов I группы в отсутствии приема пульсурежающих препаратов ЧСС суточная уменьшилась с $78,3 \pm 6,0$ до $72,7 \pm 6,2$ уд./мин. (на 7,1%; $p < 0,05$), во II группе – с $78,1 \pm 7,6$ до $68,8 \pm 5,5$ уд./мин.

(на 11,9%; $p < 0,05$), причём отличия в степени снижения были статистически значимы ($p=0,001$).

Оценка динамики показателей центрального давления (САДао, ДАДао, СрАДао, ПАДао) существенно дополнила анализ показателей системной гемодинамики у больных АГ на начальных этапах заболевания (табл. 4).

У пациентов обеих групп на фоне терапии отмечалось статистически значимое снижение всех анализируемых параметров центрального аортального давления ($p < 0,05$). Вместе с тем при межгрупповом сравнении динамики показателей выявлено более выраженное снижение САДао ($p < 0,01$), СрАДао суточного и ночного ($p=0,03$) у пациентов II группы, получавших комбинированную терапию.

Технология Vasotens® программного обеспечения «BPLab» позволили неинвазивным способом провести оценку параметров сосудистой жесткости. У пациентов I и II групп наблюдалось статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации, прирост времени распространения отраженной волны и увеличение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (табл. 3), что свидетельствует об улучшении эластичности сосудистой стенки на фоне терапии у пациентов обеих групп. Сравнительный анализ динамики показателей позволил выявить более значимое повышение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR) ($p=0,01$), показателя времени распространения отраженной волны в аорте (RWTT) ($p=0,04$), а также более выраженное снижение скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) ($p < 0,01$) у пациентов II группы на фоне приема рамиприла в комбинации с мелатонином. Кроме того, отмечена тенденция к большему снижению индекса жесткости артерий (ASI) ($p=0,056$) и амбулаторного индекса ригидности артерий (AASI) ($p=0,08$) у пациентов II группы.

Следует отметить, что исходно при анализе зависимости параметров сосудистой жесткости от имеющихся у пациентов факторов сердечно-сосудистого риска установлена связь табакокурения со следующими показателями: $Alx@75$ ($r=0,411$; $p=0,04$), AASI ($r=0,618$; $p=0,0001$), ASI ($r=0,436$; $p=0,03$) PWVao ($r=0,524$; $p=0,001$).

О снижении гемодинамической нагрузки свидетельствовало улучшение скоростных характеристик $dP/dt \max$ у пациентов обеих групп, при этом межгрупповых различий не выявлено. Вместе с тем у пациентов II группы установлена более выраженная корреляционная связь между САДао ночное и $dP/dt \max$ ($r=0,714$, $p < 0,001$), ДАДао ночное и $dP/dt \max$ ($r=0,45$, $p=0,02$).

Заслуживает внимания оценка вероятностной зависимости параметров артериальной жёсткости от уровня АД. У пациентов I и II групп установлены связи ($p < 0,05$) между следующими показателями: ASI и дневным САД ($r=0,724$ и $r=0,671$), RWTТ и дневным САД_{до} ($r=0,755$ и $r=0,698$), ASI и дневным САД_{до} ($r=0,548$ и $r=0,496$), суточным ДАД_{до} и RWTТ ($r=0,424$ и $r=0,352$), дневным САД_{до} и $dp/dt \max$ ($r=0,670$ и $r=0,758$), суточным САД_{до} и PWV_{до} ($r=0,525$ и $r=0,642$).

Следует подчеркнуть хорошую переносимость препаратов и отсутствие неблагоприятных изменений лабораторных показателей крови к концу периода наблюдения у пациентов, принимавших участие в исследовании.

Обсуждение

Терапия пациентов с АГ 1-й степени и нарушениями сна в дебюте заболевания вне зависимости от конкретной схемы лечения сопровождалась улучшением клинического состояния пациентов, положительной динамикой суточного профиля АД, аортального давления и параметров сосудистой жесткости. Вместе с тем результаты исследования позволяют судить о большей эффективности комбинированной терапии, включавшей ИАПФ рамиприл и мелатонин. Патогенетический подход к выбору препаратов способствовал улучшению субъективных характеристик сна, более выраженному антигипертензивному эффекту, более значимому улучшению эластичности сосудистой стенки, а следовательно, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [20, 24].

Сомнологические расстройства, дисбаланс центральной и вегетативной нервной системы, нарушения СПАД, повышенное сосудистое сопротивление, играющие важную роль в формировании артериальной гипертензии, являются терапевтической мишенью для разносторонних эффектов как ИАПФ [25], так и мелатонина. Вероятно, благоприятное воздействие на физиологию сна ИАПФ через нормализацию ночного профиля АД, антигипертензивные свойства мелатонина обеспечили более высокую эффективность комбинированной стартовой фармакотерапии по сравнению с монотерапией.

Известно, что основной гипотензивный эффект мелатонина опосредован не только благоприятным влиянием на сон и умеренным седативным действием [14, 26, 27], но и способностью регулировать биодоступность оксида азота в нейронах гипоталамуса [26, 28], а следовательно, его вазодилатационной способностью. Кроме того, позитивное действие мелатонина может реализовываться посредством антиок-

сидантных свойств путём экспрессии антиоксидантных ферментов, поглощения АФК, повышения эффективности митохондриальной транспортной цепи [17, 19]. При этом не исключается и центральный гипотензивный эффект, опосредованный улучшением мозгового кровотока и нормализацией секреции мелатонина [29].

Результаты некоторых экспериментальных работ показали прямое центральное действия мелатонина за счёт индуцированного отрицательного хронотропного его влияния на мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 эндотелиальных клеток [30]. Этим, вероятно, объясняется и более значимое снижение ЧСС у пациентов, получавших комбинированную терапию, и положительная динамика параметров сосудистой гемодинамики.

Выявленные на этапе скрининга повышенные значения индексов жёсткости артерий, амплификации пульсового и центрального давления свидетельствовали о ригидности артериальных сосудов с ускоренным формированием отражённой волны в аорте и ранней генерации пульсовых волн. Уменьшение скорости распространения пульсовой волны в аорте у пациентов обеих групп на фоне проводимой терапии указывало на изменение упруго-эластических свойств сосудов, что предопределило в итоге снижение уровня АД, измеренного как на плечевой артерии, так и в аорте. Кроме того, об улучшении демпфирующих свойств магистральных артерий напрямую свидетельствовала динамика индексов жесткости артерий и индекса аугментации, которые, являясь интегральными параметрами системной гемодинамики, наиболее точно отражают морфофункциональное состояние всего сосудистого русла, включая микроциркуляторное [31]. При этом установленная более выраженная динамика показателей в группе пациентов, принимавших ИАПФ и мелатонин, явилась свидетельством более значимого вазопротективного эффекта комбинированной терапии. Улучшение скоростных характеристик и упруго-эластических свойств сосудистой стенки у пациентов обеих групп способствовало увеличению длительности периода изгнания левого желудочка, что обеспечило начальное снижение гемодинамической нагрузки на левый желудочек, свидетельствующее о кардиопротективном эффекте стартовой терапии. При этом установленная разница по времени распространения отражённой волны указывала на более значимое улучшение коронарного кровообращения у пациентов, принимавших комбинированную терапию, что подтверждалось увеличением индекса эффективности субэндокардиального кровотока. В пользу

улучшения компенсаторно-функциональных возможностей миокарда свидетельствовало значимое снижение максимальной скорости нарастания артериального давления, которое определило уменьшение гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку при прохождении пульсовой волны.

Выявленные изменения параметров центральной и сосудистой гемодинамики, нарушения сомнологического статуса у пациентов в дебюте АГ свидетельствовали о развитии процессов ремоделирования задолго до появления явных признаков болезни, что подчёркивает необходимость уточнения предпосылок развития инсомнии. Быстрое восстановление уровня физиологической секреции мелатонина при экзогенном введении его аналога способствовало благоприятному воздействию на циркадные ритмы и физиологию сна. У пациентов, получавших мелатонин, достоверно и вполне ожидаемо улучшилось качество сна и его продолжительность, сократилось время засыпания, а вместе с этим улучшились психические функции, связанные с эмоциональной сферой.

Выводы

В заключении следует отметить, что с учётом возможного бессимптомного поражения орга-

нов мишеней возникает необходимость проведения расширенного клинического обследования пациентов с инсомнией в раннем дебюте АГ с целью более точного определения категории сердечно-сосудистого риска. Оценка параметров сосудистой жесткости у пациентов с инсомнией и АГ позволяет выявить доклиническое поражение органов-мишеней.

Антигипертензивная терапия ИАПФ рамиприлом в комбинации с синтетическим аналогом мелатонина сопровождалась более значимой нормализацией циркадных биоритмов сна, более выраженным снижением показателей СМАД, центрального аортального давления и параметров сосудистой ригидности по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Сочетанное применение ИАПФ рамиприла и мелатонина способствовало усилению антигипертензивного и вазопротективного эффектов у пациентов с АГ и инсомнией, а следовательно, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшению прогноза. Однако вопрос о продолжительности такой комбинированной терапии остается пока открытым.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стрыгин К. Н., Полуэктов М. Г. Инсомния. *Медицинский совет. Неврология*. 2017; (1):52–59. DOI: 10.21518/2079–701X-2017–0–52–58.
2. Khan M.S, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin*. 2017;12 (2):167–177. DOI: 10.1016/j.jsmc.2017.01.005.
3. Diallo I., Pak V. M. Metabolomics, sleepiness, and sleep duration in sleep apnea. *Sleep Breath*. 2020;24 (4):13271332. DOI: 10.1007/s11325–019–01969–2.
4. Burman D. Sleep Disorders: Insomnia. *FP Essent*. 2017;460:22–28. PMID: 28845958.
5. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011;34 (11):1487–92. DOI: 10.5665/sleep.1382.
6. Crea F. Stop smoking and sleep well to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2021; (42): 4097–4100. DOI:10.1093/eurheartj/ehab731.
7. Mahmood A, Ray M, Dobalian A, Ward KD, Ahn S. Insomnia symptoms and incident heart failure: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42 (40):4169–4176. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab500.
8. Berger M, Soleilhac G, Roche F, Heinzer R. Insomnia, a new modifiable risk factor for heart failure? *Eur Heart J*. 2021;42 (40):4177–4179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab570.
9. Thomas S., Calhoun D. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11 (2):122–129. DOI: 10.1016/j.jash.2016.11.008.
10. Li L., Gan Y., Zhou X., Jiang H., Zhao Y., Tian Q., et al. Insomnia and the risk of hypertension: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev*. 2021; (56):101403. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101403.
11. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, Mohd Effendy N, Abu IF, Mohd Fahmi Teng NI, et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18 (2):676. DOI: 10.3390/ijerph18020676.
12. Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T. H., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc*. 1958;80 (10):2587. DOI: 10.1021/ja01543a060
13. Axelrod J. Journey of a late blooming biochemical neuroscientist. *J Biol Chem*. 2003;278 (1):1–13. DOI: 10.1074/jbc.X200004200.
14. Ramirez A., Filho D. Melatonin and its Relationships with Diabetes and Obesity: A Literature Review. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17 (7): e072620184137. DOI: 10.2174/1573399816666200727102357.
15. Atrooz F., Salim S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;119:309–336. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.03.001.
16. Kruk J., Aboul-Enein B., Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci*. 2021;71 (1):27. DOI: 10.1186/s12576–021–00812–2.
17. Jaworek A., Szepietowski J., Hałubiec P., Wojas-Pelc A., Jaworek J. Melatonin as an Antioxidant and Immunomodulator in Atopic Dermatitis-A New Look on an Old Story: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10 (8):1179. DOI: 10.3390/antiox10081179.

18. Cui S. Y., Huang Y. L., Cui XY. A common neuronal mechanism of hypertension and sleep disturbances in spontaneously hypertensive rats: Role of orexinergic neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;100:109902. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109902.
19. Reiter R., Tan D., Rosales-Corral S Galano A, Zhou X., Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules*. 2018;23 (2):509. DOI:10.3390/molecules23020509.
20. Osadchuk M. A., Vasil'eva I. N., Mironova E. D., Khudanova A. A., Korzhnikov N. P. Corrective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the daily profile of blood pressure and somnological characteristics in elderly patients with combined cardiac pathology. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14 (3):448–453. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14108
21. Malik S., Suchal K., Khan S., Bhatia J., Kishore K., Dinda A., et al. Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-fibronectin pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313 (2): F414–F422. DOI: 10.1152/ajprenal.00393.2016.
22. Шляхто Е. В., Конради О. А., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (3):3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
23. Reiter R., Abreu-Gonzalez P., Marik P., Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front. Med*. 2020;7:226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226
24. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 26 (6):675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594.
25. Чесникова А. И., Кошенская И. Н., Терентьев В. П., Можаяева Н. Н., Бедарева И. В., Лаврик Л. А., и др. Эффективность рамиприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4 (2):41–46. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-2-41-46
26. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci*. 2014;15 (9):15924–50. DOI: 10.3390/ijms150915924.
27. Gombert M., Codoner-Franch P. Melatonin in Early Nutrition: Long-Term Effects on Cardiovascular System. *Int J Mol Sci*. 2021;22 (13):6809. DOI: 10.3390/ijms22136809.
28. Cardinali D. P. Melatonin and healthy aging. *Vitam Horm*. 2021;115:67–88. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.12.004.
29. Цветкова Е. С., Романцова Т. И., Полуэктов М. Г., Рунова Г. Е., Глинкина И. В., Фадеев В. В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18 (2):112–124. DOI: 10.14341/omet12279
30. Liu J., Clough S., Hutchinson A., Adamah-Biassi E. B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M. L. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361–83. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
31. Dumor K., Shoemaker-Moyle M., Nistala R., Whaley-Connell A. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20 (8):72. DOI: 10.1007/s11906-018-0867-x.

Информация об авторах

Васильева Инна Николаевна, к. м. н., доц., доцент кафедры поликлинической терапии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия ORCID: 0000-0001-8335-1380, e-mail: inniva77@mail.ru

Чесникова Анна Ивановна, д. м. н., проф., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; Россия, ORCID: 0000-0002-9323-592X, e-mail: rostov-ossn@yandex.ru

Клименкова Ольга Сергеевна, студентка, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-5090-0619, limen.olya@gmail.com

Бикметова Алия Маратовна, студентка Первого Медицинского Государственного Университета (Сеченовского Университета), международной школы «Медицина будущего», г. Москва, Россия; e-mail: bikmetova.2000@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6678-4093

Information about the authors

Inna N. Vasilieva, Cand. Sci. (Med), Associate professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Med), Professor, Rostov State Medical University, Russian Federation, Department of internal medicine № 1; Rostov-on-Don, Russia

Olga S. Klimenkova, student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Aliya M. Bikmetova, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Получено / Received: 07.11.2021

Принято к печати / Accepted: 09.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.В. Арутюнян¹, Н.В. Дроботья², А.А. Пироженко², В.В. Калтыкова²

¹ ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия

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

Цель: оценить перспективность использования генетического тестирования для раннего выявления больных артериальной гипертензией (АГ) с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). **Материал и методы:** обследовано 100 больных АГ, которые были разделены на две группы: больные с АГ без ИБС (62%, 62 чел.) и больные АГ с ИБС (38%, 38 чел.). Всем больным был выполнен стандартный объём диагностических процедур, а также молекулярно-генетическое исследование. **Результаты:** выявлена специфичность носительства полиморфизма генов у коморбидных больных. Для больных с АГ и ИБС характерным является наличие генотипа СС и аллели С гена NOS3 ($p=0,040$ и $p=0,035$), в то время как генотип ТТ полиморфного маркера Т-786С гена NOS3 характерен для больных с изолированной АГ. **Заключение:** исследование генетических аспектов коморбидности является теоретически важным для понимания механизмов её формирования. С практической точки зрения ценной является возможность использовать современных генетических подходов для раннего скрининга больных АГ с высоким риском развития кардиальной коморбидной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Арутюнян Л.В., Дроботья Н.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Особенности полиморфизма генов у коморбидных больных с АГ и ИБС. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):60-64. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64

Контактное лицо: Наталья Викторовна Дроботья, drobotya@yandex.ru

FEATURES OF GENE POLYMORPHISM IN COMORBID PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

L.V. Arutyunyan¹, N.V. Drobytya², A.A. Pirozhenko², V.V. Kaltukova²

¹ Regional clinical hospital №2, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess the prospects of using genetic testing for early detection of patients with arterial hypertension (AH) with a high risk of developing coronary heart disease (IHD). **Material and methods:** we examined 100 patients with hypertension, who were divided into 2 groups: patients with hypertension without ischemic heart disease (62%, 62 people) and patients with hypertension with ischemic heart disease (38%, 38 people). All patients underwent a standard volume of diagnostic procedures, as well as molecular genetic research. **Results:** the specificity of the carriage of gene polymorphism was revealed, depending on the presence of isolated AH or AH in combination with IHD in patients. Patients with AH and IHD are characterized by the presence of the CC genotype and the C allele of the NOS3 gene ($p = 0,040$ and $p = 0,035$), while the TT genotype of the T-786C polymorphic marker of the NOS3 gene is characteristic of patients with isolated AH. **Conclusion:** the study of the genetic aspects of comorbidity is theoretically important for understanding the mechanisms of its formation. From a practical point of view, the opportunity to use modern genetic approaches for early screening of hypertensive patients with a high risk of developing cardiac comorbid pathology is valuable.

Keywords: arterial hypertension, gene polymorphism, coronary heart disease

For citation: Arutyunyan L.V., Drobytya N.V., Pirozhenko A.A., Kaltukova V.V. Features of gene polymorphism in comorbid patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):60-64. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64

Corresponding author: Natalia V. Drobytya, drobotya@yandex.ru

Введение

Одной из отличительных особенностей артериальной гипертензии (АГ) является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий [1, 2].

Повышенное АД и другие факторы риска (ФР) лежат в основе классического сердечно-сосудистого континуума, впервые описанного V. Dzau, E. Braunwald, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в ССС от воздействия ФР через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смертельного исхода [3].

Важно отметить, что, по данным многочисленных исследований, существует патогенетическая связь между двумя лидирующими заболеваниями – АГ и ИБС. Интересные данные получены в исследовании международного регистра REACH, в котором показано, что АГ у больных ИБС встречается даже чаще, чем нарушения липидного обмена [4]. Обоснованно, что наличие у больного сочетания этих заболеваний существенно ухудшает его прогноз, поскольку приводит к более быстрому развитию и прогрессированию ХСН [5]. Соответственно, одним из важных вопросов в определении тактики ведения больного АГ является вопрос о том, насколько велик риск присоединения ИБС у конкретного больного АГ.

В настоящее время существенное внимание исследователей уделяется изучению молекулярно-генетических основ функционирования ССС при различных заболеваниях [6–12], что позволяет рассматривать возможность использования генетического исследования с целью выявления взаимосвязи определенных генов-кандидатов с риском развития ИБС на фоне АГ.

Многочисленные работы, посвященные изучению ассоциации полиморфизма генов с ССЗ, демонстрируют взаимосвязь полиморфизма определенных генов с риском развития и прогрессирования АГ и ИБС [13–15]. Прогностическое значение полиморфизма определенных генов, ассоциированных с ССЗ, должно найти более активное применение в клинической практике современного врача.

Цель исследования – выявление возможности использования генетического тестирования для раннего выявления прогностически неблагоприятной категории

больных АГ с высоким риском коморбидности по ИБС.

Материалы и методы

Обследовано 100 больных АГ, которые были разделены на две группы: больные с АГ без ИБС (62%, 62 чел.) вошли в первую группу, больные АГ с ИБС (38%, 38 чел.) – во вторую. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2» в период с 2013 по 2017 гг.

Нами были изучены связи полиморфизма 9-ти основных вариантов генов, участвующих в патогенезе изолированной АГ и в сочетании с ИБС. Генетическое тестирование проводили на детектирующем амплификаторе ДТ-96, предназначенный для осуществления исследований ДНК методом полимеразной цепной реакции, с определением результатов в режиме реального времени.

Критерии включения в первую группу – возраст 30–75 лет, наличие подтвержденной АГ, давность АГ не менее 5-ти лет, отсутствие симптоматической АГ. Критерии включения во вторую группу – документально подтвержденная ИБС. Критерии исключения – нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или инсульт, клапанные пороки сердца, наличие выраженной патологией печени в анамнезе и тяжелых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ «Statistica 10». Путём оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга определяли правильность распределения частот аллелей и генотипов в исследуемой выборке, а также распределения генотипов по отношению к популяции. В выборках больных и здоровых для сравнения распределений частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 Пирсона. Сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Использовались общепринятые уровни значимости.

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Подписано информационное согласие всех участников до включения в исследование.

Таблица 1

Характеристика частот встречаемости полиморфных генов у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС

Ген	Больные с АГ без ИБС n=62		Больные с АГ и ИБС n=38		p
	Нет мутации	Гетерозигота или гомозигота	Нет мутации	Гетерозигота или гомозигота	
ADD1 G1378T	50 (80,64)	12 (19,36)	36 (94,73)	2 (5,26)	0,087
AGT T704C	16 (25,80)	46 (74,19)	5 (13,16)	33 (86,84)	0,13
AGT C521T	53 (85,48)	9 (14,52)	31 (81,58)	7 (18,42)	0,48
AGTR1 A1166C	41 (66,13)	21 (33,87)	25 (65,78)	13 (34,21)	0,13
AGTR2 G1675A	22 (35,48)	40 (64,52)	12 (31,58)	26 (68,42)	0,76
CYP11B2 C-344T	18 (29,03)	44 (70,97)	13 (34,21)	25 (65,79)	0,71
GNB3 C825T	19 (30,64)	43 (69,35)	10 (26,32)	28 (73,68)	0,93
NOS3 T-786C	32 (51,61)	30 (48,38)	10 (26,32)	28 (73,68)	0,040
NOS3 G894T	51 (82,26)	11 (17,74)	28 (73,68)	10 (26,32)	0,28

Результаты

Изучены взаимосвязи полиморфизма 9-ти основных вариантов генов, участвующих в патогенезе изолированной АГ и в сочетании с ИБС, таких как альфа аддуцин ADD1 (G1378T); ангиотензиноген AGT (T704C), AGT (C521T); рецептор ангиотензина II типа 1 AGTR1 (A1166C); рецептор ангиотензина II типа 2 AGTR2 (G1675A); альдостерон синтазы CYP11B2 (C-344T); b-субъединица 3 G белка GNB3 (C825T) и эндотелиальной NO-синтазы NOS3 (T-786C), NOS3 (G894T).

Характеристика частот встречаемости полиморфных генов у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС представлена в табл. 1.

При изучении частоты встречаемости изучаемых генов у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС статистически достоверные различия получены для полиморфизма T-786C гена NOS3, который статистически значимо чаще встречался у больных с коморбидной патологией (табл. 1.). Как следует из результатов, приведённых в табл. 1, нами установлена специфичность носительства полиморфизма генов в зависимости от наличия у больных изолированной АГ или АГ в сочетании с ИБС.

Характеристика частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-786 C гена NOS3 в сравниваемых группах продемонстрирована в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма Т-786С гена NO3S у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС

Показатель	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
1	2	3	4	5	6
Больные с АГ без ИБС	32(51,61)	19 (30,65)	11 (17,74)	83(66,93)	41(33,06)
Больные с АГ и ИБС	10(26,32)	17(44,74)	11(28,95)	37(48,68)	39(51,32)
χ^2 , p	$\chi^2 = 6,11$ p = 0,002	$\chi^2 = 1,3$ p = 0,269	$\chi^2 = 6,9$ p = 0,040	$\chi^2 = 5,98$ p = 0,035	
ОШ [ДИ]	2,278 [1,509-3,347]	0,602 [0,317-1,123]	7,333 [0,904-50,476]	5,242 [1,568-15,224]	

Для больных с коморбидной кардиальной патологией характерным является наличие генотипа СС и аллели С по полиморфизму гена NO3S ($p=0,040$ и $p=0,035$), в то время как генотип ТТ данного полиморфного гена характерен для больных с изолированной АГ ($p=0,002$) (табл. 2).

В соответствии с нашими расчетными статистическими данными носительство аллели С полиморфизма Т-786 С гена NO3S в 5 раз повышает риск развития ИБС у пациентов с АГ (ОШ=5,242, $p=0,035$).

Обсуждение

В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на значительную роль генетических факторов в развитии и прогрессировании ССЗ [16,17]. Полученные в ходе нашего исследования результаты расширяют эти представления, демонстрируя наличие статистически достоверных связей между полиморфизмом конкретных генов и риском развития коморбидной кардиальной патологии. С нашей точки зрения, генетическое тестирование, доступное для современной клинической практики, может быть успеш-

но использовано для выявления больных АГ с высоким риском развития ИБС по мере прогрессирования заболевания, что позволит клиницисту своевременно выработать оптимальную тактику их ведения.

Заключение

Полученные результаты устанавливают связь между особенностями полиморфизма генов и риском развития ИБС у больных АГ.

Получены статистически значимые различия в частоте встречаемости полиморфизма Т-786 С гена NO3S у больных АГ с наличием и отсутствием ИБС, что свидетельствует об участии генетических механизмов в процессах, связанных с развитием и прогрессированием ССЗ. Генетическое тестирование возможно использовать для раннего выявления прогностически неблагоприятной категории больных АГ с высоким риском развития коморбидной кардиальной патологии, для более ранней и активной профилактики ССЗ у носителей определенных генотипов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22 (5):432–440. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440
2. Каретникова В. Н., Зверева Т. Н., Барбараш О. Л. Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе. *Медицинский алфавит*. 2019;2 (30):6–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-30 (405)-6-11
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121 (4Pt 1):1244–63. DOI: 10.1016/0002-8703 (91)90694-d.
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295 (2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
5. Сумин А. Н., Корок Е. В., Щеглова А. В., Барбараш О. Л. Ко-

- морбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13 (5):622–629. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629.
6. Чернявина А. И., Суровцева М. В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1 (153):43–50. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50
 7. Хохлов А. Л., Поздняков Н. О., Мирошников А. Е., Царева И. Н., Поздняков С. О. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов ENOS и AGTR2 у пациентов с ИБС. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;3 (29):53–58. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-53-58.
 8. Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А., Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р. Анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (10):76–84. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-76-84.
 9. Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. *Кардиология*. 2018;58 (4S):4–9. DOI: 10.18087/cardio.2448.
 10. Муслимова Э. Ф. Ассоциация полиморфизмов генов NOS3 и ITGB3 с риском развития ишемической болезни сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31 (2):22–25. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-2-22-25.
 11. Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженко А., Калтыкова В. В. Оценка возможности использования генетического тестирования для повышения эффективности антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (5):3911. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3911.
 12. Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженко А. А., Калтыкова В. В. Взаимосвязь полиморфизма генов с характером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1 (2):22–27. DOI: doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-22-27.
 13. Акопян А. А., Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Есакова А. П., Орлова Я. А. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; (4):333–338. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338.
 14. Mazaheri M, Karimian M, Behjati M, Raygan F, Hosseinzadeh Colagar A. Association analysis of rs1049255 and rs4673 transitions in p22phox gene with coronary artery disease: A case-control study and a computational analysis. *Ir J Med Sci*. 2017;186 (4):921–928. DOI: 10.1007/s11845-017-1601-4.
 15. Abouelfath R., Habbal R., Laaraj A., Khay K., Harraka M., Nadifi S. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco. *Gene*. 2018;658:178–83. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.028.
 16. Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина О. С., Тарасочкина Д. С. Ассоциация полиморфизма 4a/4b 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. *Кардиология*. 2018;58 (S4):4–9. DOI: 10.18087/cardio.2448.
 17. Москаленко М. И., Миланова С. Н., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносос М. И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кардиология*. 2019;59 (7S):31–39. DOI: 10.18087/cardio.2598.

Информация об авторах

Арутюнян Лиана Варужановна, врач кардиолог кардиологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000-0001-6245-0427, e-mail: arutyunyan-1983@bk.ru

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

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

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

Information about the authors

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

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

Anna A. Pirozhenko, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com

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

Получено / Received: 30.10.2021

Принято к печати / Accepted: 09.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.А. Резникова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева

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

Цель: определение уровня циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (фФВ), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS)) в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также оценка роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе диабетической нефропатии. **Материалы и методы:** включено 93 пациента с СД 2 типа (28 мужчин (30,1%), 65 женщин (69,9%)). Возраст – от 30 до 79 лет (в среднем $59,7 \pm 8,4$ года). В основную группу вошли пациенты с различной длительностью диабетического анамнеза от впервые выявленного СД 2 типа до более 20-летней истории настоящего заболевания. В среднем длительность СД типа 2 составила $9,5 \pm 7,5$ года. У большинства пациентов с СД 2 типа (92,5%) были диагностированы различные варианты микро- и макрососудистых осложнений СД и их сочетания, у небольшого числа пациентов (7,5%) не выявлено клинико-лабораторных признаков диабетической ангиопатии (ДАП). У 60 больных (69,2%) в ходе лабораторного обследования выявлены признаки различных стадий диабетической нефропатии (ДН). В группу сравнения вошли 30 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) (12 мужчин (40%), 18 женщин (60%)), возраст – от 34 до 70 лет (в среднем $56,1 \pm 8,1$ лет). Контрольная группа представлена 32 практически здоровыми лицами (ЗЛ). У всех пациентов наряду с рутинными методами клинического, лабораторного и инструментального обследования было проведено определение уровня циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (фФВ), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS)) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** у пациентов с СД 2 типа и диабетической нефропатией выявлено статистически значимое повышение концентрации циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с пациентами АГ и здоровыми лицами. Повышение уровня эндотелина-1 относительно пограничного референсного значения выявлено у 73 ($78,5 \pm 4,1\%$), фФВ – у 63 ($67,7 \pm 4,8\%$) и e-NOS – у 65 ($69,9 \pm 4,7\%$) пациентов с СД 2 типа. В группах участников с АГ и здоровых лиц эндотелиальный дисбаланс отмечен нами достоверно реже, чем у пациентов с СД 2 типа, уровни эндотелина-1 и фФВ у лиц с АГ были повышены в большем количестве случаев, чем у здоровых лиц. Отмечено, что уровни циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции нарастают с увеличением длительности СД 2 типа, а также значительно возрастают в условиях углеводной декомпенсации. **Заключение:** полученные результаты подтверждают патогенетическую роль дисфункции эндотелия в развитии диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа, нарастающий эндотелиальный дисбаланс у лиц с длительным диабетическим анамнезом и отсутствием компенсации углеводного обмена.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, циркулирующие маркеры, диабетическая нефропатия

Для цитирования: Резникова Е. А., Гордеева М. А., Бабаева А. Р. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):65–72. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72

Контактное лицо: Елена Александровна Резникова, alenareznikova76@mail.ru

THE PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

E.A. Reznikova, M.A. Gordeeva, A.R. Babaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Objective: to determine the level of circulating markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, von Willebrand factor (vFV), endothelial NO-synthase (e-NOS)) in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (DM), as well as to assess the pathogenetic significance endothelial dysfunction in the development of diabetic nephropathy. **Materials and methods:** the study included 93 patients with type 2 DM, including 28 men (30.1%) and 65 women (69.9%), aged 30 to 79 years, the average age of patients was 59.7 ± 8.4 of the year. The main group included patients with both newly diagnosed type 2 DM

and a long-term diabetic history. The duration of the disease averaged 9.5 ± 7.5 years. The majority of patients with DM type 2 (92.5%) at the time of inclusion in the study had various variants of microvascular complications of diabetes, only a small number of patients in this group (7.5%) had no signs of diabetic angiopathy. Signs of various stages of diabetic nephropathy were observed in 60 patients (69.2%). The comparison group consisted of 30 patients with essential arterial hypertension, including 12 men (40%) and 18 women (60%), aged 34 to 70 years, on average 56.1 ± 8.1 years. The control group consisted of 32 apparently healthy individuals. In all patients, along with routine methods of clinical, laboratory and instrumental examination, the level of circulating markers of endothelial dysfunction (endothelin-1, von Willebrand factor (vWF), endothelial NO-synthase (e-NOS)) in blood serum was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** in patients with DM type 2 and diabetic nephropathy, a statistically significant increase in the concentration of circulating markers of endothelial dysfunction was revealed in comparison with hypertensive patients and healthy individuals. An increase in the level of endothelin-1 relative to the borderline reference value was found in 73 ($78.5 \pm 4.1\%$), vF in 63 ($67.7 \pm 4.8\%$) and e-NOS in 65 ($69.9 \pm 4.7\%$) of patients with DM type 2. In the groups of participants with hypertension and healthy individuals, endothelial imbalance was noted by us significantly less often than in patients with DM type 2, the levels of endothelin-1 and vF in people with hypertension were increased in more cases than in healthy individuals. It was noted that the levels of circulating markers of endothelial dysfunction increase with an increase in the duration of DM type 2, and also significantly increase under conditions of carbohydrate decompensation. **Conclusion:** the results obtained confirm the pathogenetic role of endothelial dysfunction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes, increasing endothelial imbalance in persons with a long diabetic history and lack of compensation for carbohydrate metabolism.

Keywords: endothelial dysfunction, circulating markers, diabetic nephropathy

For citation: Reznikova E.A., Gordeeva M.A., Babaeva A.R. The pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):65-72. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-65-72

Corresponding author: Elena A. Reznikova, alenareznikova76@mail.ru

Введение

Неуклонный рост количества пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в мире, проблема качества и продолжительности их жизни остаются в центре внимания медицинского сообщества. [1,8]. Поскольку прогноз для трудоспособности и жизни, перспективы наступления фатальных сердечно-сосудистых событий для таких пациентов определяется именно скоростью и распространённостью сосудистых осложнений, становится понятно, что не только глюкоза крови должна рассматриваться как терапевтическая мишень при лечении СД. Смена «глюкоцентрической» модели в подходах к патогенезу и лечению СД и его осложнений, поиск новых мишеней для контроля прогрессирования заболевания объясняет интерес к изучению механизмов поражения сосудов при СД [4]. Нарушение продукции эндотелиальных медиаторов считается одним из важнейших факторов развития тяжелой сосудистой патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярную болезнь, системные заболевания соединительной ткани, гестозы, онкологические заболевания [3,6,7,9]. Эндотелиальный дисбаланс нарастает по мере формирования как макро-, так и микрососудистых осложнений СД [5]. Показано, что склонность к вазоконстрикции, нарастание тромбогенного потенциала приводят к прогрессированию диабетической нефропатии у пациентов с СД. [2,10].

Цель исследования – определение уровня циркулирующих маркеров (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (фФВ), эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS)) в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа для диагностики дисфункции эндотелия у пациентов с СД типа 2 в сравнении с пациентами с АГ и ЗЛ, а также оценки её роли в патогенезе диабетической нефропатии.

Материалы и методы

В исследование было включено 93 пациента с установленным диагнозом СД 2 типа в возрасте от 30 до 79 лет, из них 28 мужчин (30,1%) и 65 женщин (69,9%). Средний возраст больных составил $59,7 \pm 8,4$ года. Длительность заболевания варьировалась от 1 года до 30 лет, в среднем продолжительность заболевания составила $9,5 \pm 7,5$ года. 60 пациентов (69,2%) имели лабораторные признаки различных стадий диабетической нефропатии. Диагноз ДН был установлен на основании теста на микроальбуминурию (3-кратное определение микроальбумина в утренней порции мочи с использованием диагностических тест-полосок «Микраль-тест»), а также расчёта СКФ по формуле CKD-EPI с помощью онлайн-калькулятора. Общеклиническое лабораторное обследование выполнялось всем участникам исследования согласно стандарту и включало исследование мочевого осадка, креатинина, мочевины и калия сыворотки крови.

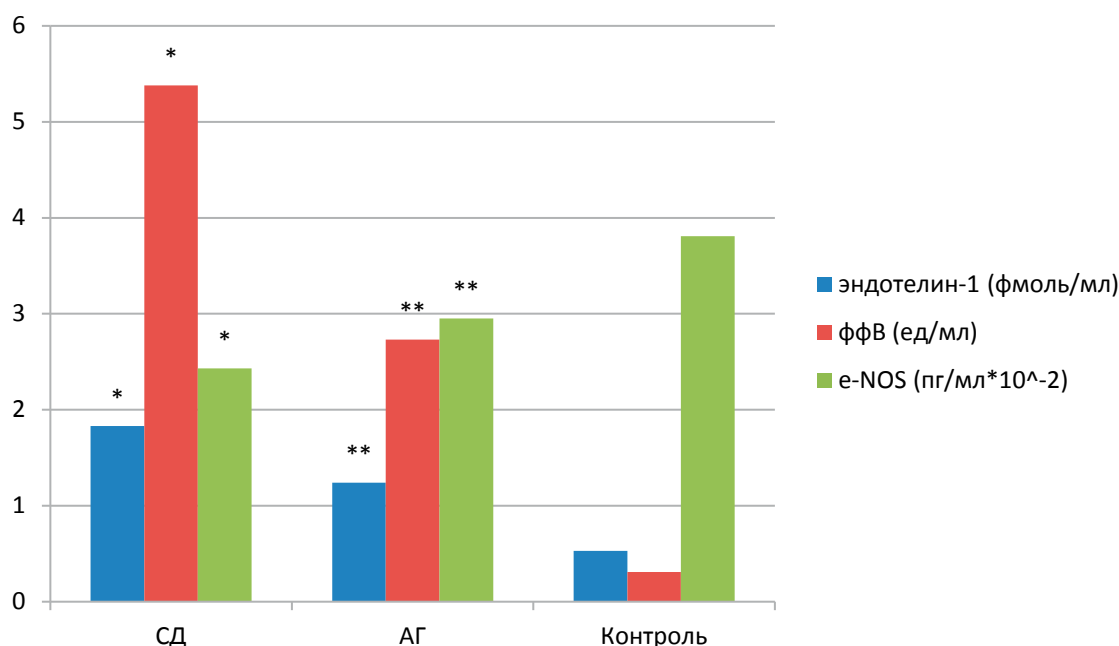


Рисунок 1. Базальные уровни циркулирующих маркеров ДЭ в крови пациентов с СД типа 2, АГ и контрольной группы

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с группами АГ и контроля; ** — $p < 0,05$ в сравнении пациентов с АГ и контрольной группы; все U-критерий

Для диагностики эндотелиальной дисфункции всем пациентам было проведено исследование уровней циркулирующих маркеров эндотелина-1, фФВ и e-NOS в сыворотке крови. Для определения содержания эндотелина-1 в сыворотке крови использовался иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1–21) человека в сыворотке, плазме, моче, слюне и супернатантах клеточных культур методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) производства компании «Biomedica» (Австрия). Содержание фФВ в сыворотке крови определялось методом ИФА с использованием набора для количественного определения фФВ Technozym® vWF: Ag ELISA производства фирмы «Technoclone», Австрия. Сывороточный уровень e-NOS определялся методом ИФА с использованием набора для количественного определения человеческой e-NOS производства компании «R&D Systems», UK.

В группу сравнения вошли 30 пациентов с установленным диагнозом АГ, в их числе 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%), в возрасте от 34 до 70 лет, средний возраст которых составил $56,1 \pm 8,1$ лет. Для контроля выбраны 32 практически здоровых донора. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics. Характер распределения изучаемых

показателей в основной группе не соответствовал закону нормального распределения (величина статистической значимости $p > 0,05$ по результатам теста Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса отличны от порядковых значений их стандартных ошибок), в связи с чем использованы непараметрические методы статистики. Для описания уровней циркулирующих маркеров ДЭ приведены медианные значения с указанием межквартильного интервала. Для оценки достоверности различий использовали U-критерий Манна-Уитни, различия частот оценивали по критерию χ^2 . Различия считали достоверными при доверительном интервале $p < 0,05$. Референсные значения эндотелина-1, фФВ, e-NOS определялись с использованием методики ROC-анализа. За референсное значение показателя принималась точка на ROC-кривой, расположенная ближе всего к левому верхнему углу и рассчитанная по формуле $L_{(0,1)} = \sqrt{(1-\text{специфичность})^2 + (1-\text{чувствительность})^2}$, соответствующая наилучшему соотношению чувствительности и специфичности.

Результаты

У всех пациентов, включённых в исследование, было произведено определение базальных уровней циркулирующих маркеров эндо-

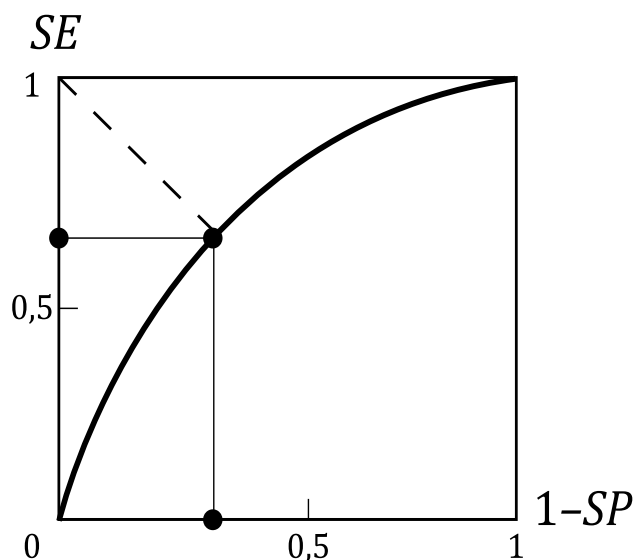


Рисунок 2. Методика определения референсного значения эндотелина-1, ффВ и e-NOS

телиальной дисфункции методом ИФА с использованием стандартных наборов. Уровень эндотелина-1 в группе больных с СД составил 1,83 (1,33; 2,4825) фмоль/мл, в группе пациентов с АГ – 1,24 (0,9125; 2,21) фмоль/мл, в группе контроля – 0,53 (0,1675; 0,725) фмоль/мл. Базальное значение ффВ у пациентов с СД определено как 5,38 (2,7825; 8,51) ед/мл, у больных с – АГ 2,735 (0,38; 5,11) ед/мл, у практически здоровых лиц – 0,31 (0,17; 1,0125) ед/мл. Показатель e-NOS в сыворотке крови пациентов основной группы составил 243,5 (174,0; 307,5) пг/мл, в группе сравнения – 295,5 (206,5; 367,5) пг/мл, в группе контроля – 381,0 (279,0; 427,75) пг/мл. Сравнение уровней циркулирующих маркеров ДЭ в сыворотке крови пациентов с СД типа 2, АГ и представлено на рис. 1.

Полученные данные свидетельствуют о повышении уровней эндотелина-1 и ффВ в основ-

ной группе и группе сравнения, а также снижение уровня e-NOS у пациентов с СД в сравнении с больными АГ и здоровыми участниками, причём различия между группами во всех случаях носили достоверный характер.

Поскольку в настоящее время общепринятых нормальных значений содержания эндотелина-1, ффВ и e-NOS не существует, были определены нормальные и пограничные референсные значения этих показателей с использованием данных, полученных в группах сравнения и контроля. Определение нормального референсного значения представляется необходимым для дальнейшего сравнения значений исследуемых показателей у разных групп пациентов. Графическая характеристика метода представлена на рис. 2.

Уровни эндотелина-1, ффВ и e-NOS, рассчитанные по описанной выше методике и определённые как нормальные (референсные в группе контроля), представлены в табл. 1.

В контрольной группе, включающей относительно здоровых людей без установленных заболеваний, были рассчитаны нормальные уровни циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции, составившие 0,66 фмоль/мл для эндотелина-1, 1,07 ед/мл – для ффВ и 338,0 пг/мл – для e-NOS. Полученные результаты приняты за оптимальные пороговые значения, характеризующие нормальный эндотелиальный статус у практически здоровых лиц.

Используя вышеописанную методику, мы определили пограничные референсные значения эндотелиальных маркеров в исследуемых сыворотках для пациентов с СД, которые составили 1,28 фмоль/мл для эндотелина-1, 5,02 ед/мл – для ффВ и 282,0 пг/мл – для e-NOS. Полученные данные представлены в табл. 2.

Пограничные референсные значения уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS использованы нами для определения частоты случаев повы-

Таблица 1

Нормальные значения эндотелина-1, ффВ и e-NOS

	Эндотелин-1, моль/мл	ффВ, ед/мл	e-NOS, пг/мл
Оптимальный порог	0,66	1,07	338,0

Таблица 2

Пограничные референсные значения эндотелина-1, ффВ и e-NOS для пациентов с СД типа 2

	Эндотелин -1, фмоль/мл	ффВ, ед/мл	e-NOS, пг/мл
Оптимальный порог	1,28	5,02	282

шения циркулирующих эндотелиальных маркеров у пациентов основной группы, а также групп сравнения и контроля.

Наиболее часто повышение уровней эндотелина-1 и ффВ, снижение уровня e-NOS отмечено в группе больных с СД 2 типа, причём в основной группе наблюдалось изменение всего комплекса циркулирующих маркеров ДЭ. Повышение уровня эндотелина-1 $>1,28$ фмоль/мл определялось у $78,5 \pm 4,1\%$ пациентов, ффВ $>5,02$ ед/мл – у $67,7 \pm 4,8\%$ и снижение e-NOS $<282,0$ пг/мл – у $69,9 \pm 4,7\%$ пациентов. В группе пациентов с АГ уровень эндотелина-1 оказался повышенным в $43,3 \pm 9,1\%$ случаев, уровень ффВ – в $23,3 \pm 7\%$ и снижение e-NOS – в $36,7 \pm 8,7\%$ случаев. В группе контроля лишь 2 участника ($6,7 \pm 4,5\%$) продемонстрировали повышение сывороточной концентрации эндотелина-1 и ффВ, у 8 человек ($26,7 \pm 8,1\%$) обнаружено снижение e-NOS.

Различия частоты случаев повышения уровней эндотелина-1 и ффВ у пациентов с СД типа 2 с группой больных с АГ и контрольной группой носили достоверный характер, снижение уровня e-NOS оказалось наименее чувствительным маркером, различия между группой сравнения и контроля достоверных различий не имело (табл. 3).

Установлено, что длительный диабетический анамнез ассоциирован с выраженностью ДЭ и сопровождается значимым эндотелиальным дисбалансом. В дебюте заболевания и у пациентов с установленным не более года назад диагнозом уровень эндотелина-1 составил $1,48$ фмоль/мл, уровень ффВ – $4,5$ ед/мл соответ-

ственно, тогда как у пациентов с длительным течением заболевания (более 15 лет) отмечается достоверное увеличение уровня эндотелина-1 до $2,17$ фмоль/мл, концентрация ффВ возрастает до $6,65$ ед/мл, причём различия носят статистически достоверный характер (рис. 3).

У пациентов со средней продолжительностью заболевания от 5 до 15 лет тенденция к нарастанию концентрации эндотелиальных маркеров сохраняется, однако различия не носят статистически достоверного характера. Наименее значимые изменения выявлены в концентрации e-NOS, у пациентов с различной продолжительностью заболевания не было выявлено достоверных различий в концентрации этого маркера.

Отмечено, что у большинства пациентов, имевших признаки углеводной декомпенсации (Hb A1c с более 7%), были выявлены признаки эндотелиального дисбаланса. Даже незначительное превышение целевых значений Hb A1c ассоциировано с повышением уровней эндотелиальных маркеров. У 84,2% пациентов, имеющих значение Hb A1c с от 7 до 9%, отмечалось повышение уровней эндотелина-1, ффВ и снижение концентрации e-NOS. При уровне Hb A1c с более 9% проявления ДЭ были выявлены у подавляющего числа больных (96,2%). Примечательно, что достаточно большое число (75,9%) пациентов с СД типа 2, имеющих благоприятный гликемический статус с уровнем Hb A1c с менее 7%, также продемонстрировали нарушение продукции эндотелиальных маркеров.

Основной задачей исследования явился поиск доказательств патогенетического значения

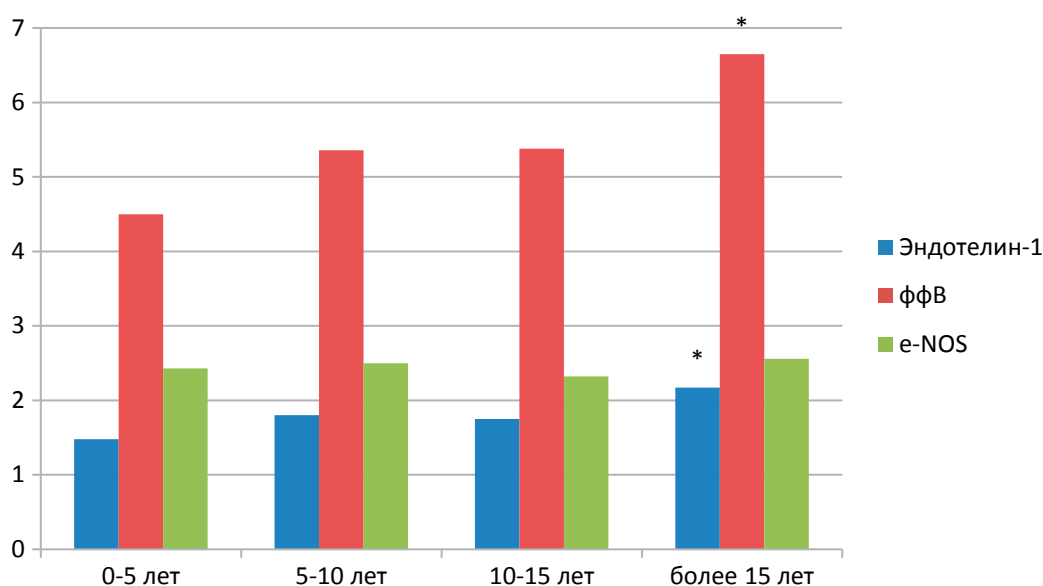


Рисунок 3. Уровень эндотелиальных маркеров в группа с различной длительностью СД

Таблица 3

Частота повышения уровней эндотелина-1, фФВ и е-NOS относительно пограничного референсного значения для СД

	Эндотелин-1 > 1,28 фмоль/мл		фФВ > 5,02 ед/мл		е-NOS < 282,0 пг/мл	
	N	%	N	%	N	%
СД 2 типа	73	78,5 ± 4,1'	63	67,7 ± 4,8'	65	69,9 ± 4,7'
АГ	13	43,3 ± 9,1''	7	23,3 ± 7,7''	11	36,7 ± 8,7
Контроль	2	6,7 ± 4,5	2	6,7 ± 4,5	8	26,7 ± 8,1

Примечание: * – $p < 0,05$ СД 1 типа в сравнении с СД 2 типа; ' — $p < 0,05$ СД 2 типа в сравнении с группой АГ и контроля; « — $p < 0,05$ АГ в сравнении с группой контроля; для всех χ^2 -критерий

Таблица 4

Содержание эндотелиальных маркеров у пациентов с СД в зависимости от наличия и характера ДАП

	Энд-1, фмоль/мл	фФВ, ед/мл	е-NOS, пг/мл
ДН, N=60	1,91 (1,59; 3,09)*	5,74 (4,05; 9,89)*	240,0(174,0;306,0)
Без ДАП, N=17	1,33 (1,03; 1,82)	4,11 (2,1; 6,33)	273,0(189,0;335,0)
АГ, N=30	1,24 (0,91; 2,21)	2,73 (0,38; 5,09)	295,5(206,5;367,5)
Контроль, N=30	0,53 (0,16; 0,72)	0,31 (0,17; 1,01)	381,0(279,0;427,7)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой больных СД без ДАП, АГ и контрольной группой

эндотелиальной дисфункции в формировании сосудистых осложнений СД на примере ДН. При обследовании пациентов, включенных в исследование, у 14 человек (16,2%) была выявлена микроальбуминурия, у 41 пациента (47,6%) имела место протеинурия по результатам общего анализа мочи, у 5 (5,4%) пациентов была диагностирована ХБП С₅ стадии.

Признаки эндотелиального дисбаланса обнаружены на разных стадиях ДН. Наиболее значимые изменения концентрации эндотелиальных маркеров выявлены на начальных стадиях развития ДН. Максимальное значение уровня эндотелина-1–2,10 (1,59; 3,42) фмоль/мл – обнаружено у пациентов с протеинурией, причём в стадии микроальбуминурии, и у пациентов без ДН значения данного показателя были достоверно ниже и не имели статистических различий – 1,76 (1,44; 2,23) фмоль/мл и 1,60 (1,14; 2,06) фмоль/мл соответственно. Тромбогенный потенциал и соответствующее ему наибольшее значение фФВ отмечены нами в группе пациентов с ДН в стадии микроальбуминурии и составил 6,63 (4,72; 11,82) ед/мл, причем этот показатель был достоверно выше значения в группе пациентов, не имеющих нефропатии, – 4,99 (1,85; 7,21) ед/мл, и при ДН в стадии протеинурии –

5,40 (2,94; 8,65) ед/мл. Таким образом, на разных стадиях ДН имеют место признаки дисбаланса эндотелиальных факторов.

В сравнении группы пациентов, имеющих признаки ДН, с пациентами без диабетической ангиопатии, а также с лицами с АГ и здоровыми участниками, выявлено достоверное повышение уровня эндотелина-1, фФВ и снижение е-NOS, что свидетельствует о патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии сосудистых осложнений СД 2 типа, в частности диабетической нефропатии (табл. 4).

Как видно из представленных данных, уровни эндотелина-1 и фФВ в группе пациентов с СД 2 типа достоверно превышали таковые в сравнении с пациентами без ДАП, больными АГ и здоровыми людьми

Таким образом, дисфункции эндотелия сосудов, повышение продукции вазоконстрикторных и протромбогенных медиаторов являются одним из важнейших патогенетических механизмов развития и прогрессирования ДН.

Обсуждение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о важной роли эндотелиальной

дисфункции в формировании и прогрессировании сосудистых осложнений СД, в частности диабетической нефропатии. Количественная оценка наличия и выраженности нарушений эндотелиального статуса у пациентов с СД 2 типа с наличием диабетической нефропатии в сравнении с лицами без ангиопатии, пациентами с АГ и здоровыми лицами позволяет уточнить патогенетическое значение дисфункции эндотелия как одного из важнейших механизмов развития данного осложнения СД 2 типа.

Необходимым условием для проведения сравнительного анализа выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией, поражением сосудов вследствие гипертензионного синдрома, а также у относительно здоровых лиц было определение нормальных и пограничных референсных значений уровней эндотелина-1, ффВ и e-NOS, так как в существующей клинической практике такие нормы отсутствуют. Вычисление референсных значений показателей циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия, а также оценка их диагностических и прогностических характеристик стало возможным с использованием методики ROC-анализа.

Проявление эндотелиальной дисфункции в количественном выражении оказалась максимальной в группе пациентов с СД 2 типа, несколько ниже у пациентов с АГ, а в группе контроля уровни эндотелина-1 и ффВ были в 3–5 раз ниже, чем в основной группе, при этом различия носили достоверный характер. Снижение уровня e-NOS у пациентов с СД также достоверно отличалось от показателей как в группе больных с АГ, так и здоровых лиц. Установлено, что нарушение функции эндотелия начинается на ранних стадиях СД типа 2, у ряда пациентов – в дебюте заболевания и имеет место даже при относительно удовлетворительном состоянии углеводного обмена. Данное обстоятельство позволяет рассматривать эндотелиальную дисфункцию как один из наиболее ранних механизмов формирования и прогрессирования сосудистых осложнений СД. Нарастание эндо-

телиального дисбаланса связано с наличием и развитием диабетической нефропатии, о чём свидетельствует повышение эндотелина-1 у пациентов с ДН в стадии протеинурии, ффВ у пациентов с ДН в стадии микроальбуминурии, достоверно превышающее аналогичные показатели у пациентов с АГ и в группе контроля.

Таким образом, развитие ДЭ можно считать универсальным механизмом прогрессирования ангиопатии различного генеза как «диабетического», так и «недиабетического» происхождения. Однако наиболее выраженные в количественном отношении нарушения эндотелиального статуса в большей степени ассоциированы с СД, что может рассматриваться как один из важнейших факторов прогрессирования сосудистых осложнений, в частности диабетической нефропатии.

Выводы

Пациенты с СД 2 типа имеют лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции: уровни циркулирующих маркеров эндотелина-1 и ффВ достоверно превышают таковые в группах больных с АГ и здоровых лиц.

Развитие диабетической нефропатии ассоциировано с повышением уровней эндотелина-1 у 79,4% больных, ффВ у 65,4%, снижением уровня e-NOS – у 66,4% больных.

На различных стадиях диабетической нефропатии определяется преобладание определённых эндотелиальных маркеров: уровень эндотелина-1 максимально высок у пациентов с ДН в стадии протеинурии, ффВ – у пациентов с микроальбуминурией, что свидетельствует о развитии эндотелиального дисбаланса в ходе формирования ДН. Выраженность дисфункции эндотелия зависит от длительности СД и качества контроля углеводного обмена. Достоверное повышение уровней эндотелина-1 и ффВ отмечено у пациентов с длительным течением СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802
2. Безбородова Т.А., Тарасов А.А., Резникова Е.А., Лекарева И.В., Захарьина О.А., Бабаева А.Р. Диагностическое использование новых патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки у больных сахарным диабетом. *Цитокины и воспаление*. 2014;13(1):28–33. eLIBRARY ID: 21650524
3. Гончаров Н.В., Попова П.И., Головкин А.С., Залуцкая Н.М., Пальчикова Е.И., Занин К.В., и др. Дисфункция эндотелия сосудов – патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2020;(3):11–26. DOI: 10.31363/2313-7053-2020-3-11-26
4. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горелышев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет*. 2013;16(1):91–102. DOI: 10.14341/2072-0351-3603
5. Мордовина А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Секерко С.А. Дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(52):77–78. eLIBRARY ID: 21719511

6. Олжаев С.Т., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Иманбеков Б.О. Дисфункция эндотелия и результаты ее коррекции при злокачественных новообразованиях желудка. *Онкология и радиология Казахстана*. 2014;(2):37-39. eLIBRARY ID: 32601783
7. Полунина Е.А. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности. *Успехи современной науки и образования*. 2017;4(3):34-36. eLIBRARY ID: 28927448
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. DOI: 10.14341/DM12507
9. Уклистая Т.А., Хилова Л.Н., Садвакасова Н.Р. Дисфункция эндотелия при коморбидных состояниях. *Новая наука: Современное состояние и пути развития*. 2016;(7-2):76-81. eLIBRARY ID: 26461403
10. Шипилова Д.А., Нагибович О.А. Дисфункция эндотелия и хроническая болезнь почек при сахарном диабете. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(S1):193-195.

Информация об авторах

Резникова Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-3161-377X. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: alenareznikova76@mail.ru

Гордеева Мария Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7830-4368. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: dr.kisss83@mail.ru

Бабаева Аида Руфатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7588-8089; SCOPUS ID: 7005848648. E-mail: arbabaeva@list.ru

Information about the authors

Elena A. Reznikova, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-3161-377X. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: alenareznikova76@mail.ru

Maria A. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7830-4368. SCOPUS ID: 5720-3727-593. E-mail: dr.kisss83@mail.ru

Aida R. Babaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7588-8089; SCOPUS ID: 7005848648. E-mail: arbabaeva@list.ru

Получено / Received: 05.11.2021

Принято к печати / Accepted: 25.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78

НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

З.А. Гончарова, М.А. Гельпей, Х.М. Муталиева

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

Цель: изучить характер немоторных симптомов (НМС), их частоту и клиническую значимость на всех стадиях болезни Паркинсона (БП); провести сравнительный анализ структуры НМС при БП в зависимости от стадии, формы заболевания и гендерных особенностей пациентов. **Материалы и методы:** обследовано 100 пациентов с диагнозом БП, 31 пациент в группе контроля и 11 пациентов в группе сравнения с синдромом паркинсонизма. Степень выраженности двигательных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра. Все пациенты с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть II, III). Когнитивные функции исследовались по Монреальской шкале КН (МОСА). Нейропсихологическое состояние пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). **Результаты:** вегетативные нарушения являются частым проявлением БП, они значимо различаются в зависимости от пола пациента, стадии, формы заболевания. У 20% пациентов с БП выявлена клинически выраженная депрессия и грубые нарушения когнитивной сферы. **Заключение:** немоторные нарушения отличаются большим разнообразием проявлений и сочетаний, а их структура значительно изменяется от ранней к поздней стадии БП. Наличие НМС является облигатным признаком БП. Хотя структура недвигательных проявлений заболевания не является специфичной, обращает на себя внимание сочетание у большинства пациентов более десяти различных немоторных симптомов, что не встречается при естественном старении.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы

Для цитирования: Гончарова З.А., Гельпей М.А., Муталиева Х.М. Немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):73-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78

Контактное лицо: Маргарита Александровна Гельпей, gelpey.margo@gmail.com

NON-MOTOR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Z.A. Goncharova, M.A. Gelpey, H.M. Mutaliev

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

Objective: to study the structure of NMS, their frequency and clinical significance at all stages of PD; to conduct a comparative analysis of the structure of NMS in PD, depending on the stage, form of the disease and gender characteristics of patients. **Material and methods:** examined 100 patients with PD, 31 patients as the control, and 11 patients as the comparison with Parkinson's syndrome. The severity of movement disorders was assessed using the Hen and Yar scale. All patients with PD were also clinically assessed according to the UPDRS scale (parts II, III). Cognitive functions were assessed according to the Montreal CI scale (MOCA). The patients' neuropsychological status was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **Results:** vegetative disorders are a frequent manifestation of PD; they differ significantly depending on the gender of the patient and on the stage of the disease. In 20% of patients with PD clinically pronounced depression and severe cognitive impairment were revealed. **Conclusion:** non-motor disorders are distinguished by a wide variety of manifestations and combinations, and their structure changes significantly from early to late stages of PD. The presence of NMS is an obligatory sign of PD. Although the structure of non-motor manifestations of the disease is not specific, attention is drawn to the combination of more than ten different NMS in most patients, which does not occur with natural aging.

Keywords: Parkinson's disease, nonmotor symptoms

For citation: Goncharova Z.A., Gelpey M.A., Mutaliev H.M. Non-motor manifestations in patients with Parkinson's disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):73-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78

Corresponding author: Margarita A. Gelpey, gelpey.margo@gmail.com

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) относится к дегенеративным заболеваниям нервной системы и по распространённости в данной группе уступает лишь болезни Альцгеймера. Превалентность БП увеличивается с возрастом, заболевание поражает 1% населения старше 60 лет. [1]. Вместе с тем, по данным Parkinson's Foundation, примерно у 4% людей с БП заболевание диагностируется до 50 лет, то есть у лиц трудоспособного возраста [2].

Распространённость БП в России, по данным многих авторов, составляет 100–250 случаев на 100 000 населения и имеет отчетливую тенденцию к росту [3]. Так в Ростове-на-Дону в 2013 г. распространённость составляла 56,4 на 100 тыс. населения, а в 2017 г. – 59,9 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$) [4].

С учётом высокой распространённости и неуклонно прогрессирующего течения БП имеет значительные социально-экономические последствия, а именно приводит к инвалидизации пациентов, требует значимых расходов на лечение, снижает качество жизни как больных, так и их родственников [5].

С патофизиологической точки зрения двигательные симптомы БП объясняются дегенерацией дофаминергических нейронов дофаминергических нейронов (ДН) в чёрной субстанции (ЧС) головного мозга и патологическим накоплением телец Леви, которое не ограничено только центральной нервной системой (ЦНС), но присутствует и в периферической нервной системе (ПНС) [6]. Тем не менее, появилось множество свидетельств того, что БП представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся также дегенерацией мезокортикальной дофаминергической системы, норадренергической системы голубого пятна, серотонинергической системы ядер шва и холинергической системы ядра Мейнерта [6].

Клиническая картина БП формируется из двигательных и немоторных симптомов (НМС) [6]. В течение последних десятилетий патофизиология развития двигательных симптомов лежала в основе разработки фармакологических и хирургических методов лечения [7–10]. В то же время механизмы развития НМС всё ещё недостаточно изучены. Но общепризнано, что НМС могут предшествовать двигательным симптомам и могут быть использованы для ранней диагностики БП [11, 12].

В основе появления НМС лежит концепция, предложенная Н. Braak с соавт. (2003), согласно которой дегенеративный процесс не ограничивается компактной частью чёрной субстанции, а последовательно вовлекает множество различных немоторных структур головного мозга [13]. Таким образом, нарушается работа не только дофаминергической системы головного мозга, а также

и серотонинергической, норадренергической и холинергической систем [23]. В итоге, кроме двигательных расстройств, при БП также встречаются когнитивные, аффективные расстройства, нарушения сна и широкий спектр вегетативных симптомов.

Одним из самых распространённых симптомов на ранней стадии БП считается депрессия, которая формируется вследствие поражения голубого пятна, ядер шва, то есть с вовлечением серотонин- и норадренергической систем, а также нехваткой дофамина в мезолимбическом пути [14]. Депрессия часто сопряжена с тревожными расстройствами. Основоположающим механизмом в патогенезе аффективных расстройств являются дофаминергический, серотонинергический, ГАМК-ергический дисбалансы в лимбической системе [15]. По данным предыдущих исследований авторов, депрессия выявлена у 48% исследованных пациентов с БП ($n=79$), а тревога – у 51%, в то же время уже на 1-й стадии заболевания данные симптомы выявлялись в 44 и 56% соответственно [16].

Когнитивные нарушения (КН) обнаруживаются более чем у 80% пациентов и нарастают по мере развития заболевания. Данный симптом связан с более низким качеством жизни и снижением активности повседневной жизни [17]. Деменция при БП значительно повышает риск смерти. Около четверти пациентов с БП имеют легкие когнитивные нарушения [18]. При БП наиболее часто встречаются зрительно-пространственные нарушения, дефицит памяти и внимания и исполнительных функций [19]. Патогенез развития КН при БП связан с накоплением телец Леви в лимбической системе и коре и формированием холинергического дефицита в дополнение к дисфункции дофаминергических лобно-стриатных путей [19]. Факторы риска развития деменции включают постуральную неустойчивость и затруднения походки, бульбарный синдром, галлюцинации, пожилой возраст, мужской пол, депрессию, вегетативную дисфункцию и низкий исходный когнитивный уровень [19].

Имеются данные [20], что когнитивные функции могут улучшаться на фоне приёма препаратов леводопы, что может служить доказательством роли дефицита дофамина в развитии КН. В пользу заинтересованности в генезе развития данного симптома также и норадренергической системы свидетельствуют положительные результаты исследований с применением атомоксетина (пре-синаптического переносчика норадреналина) [21]. А положительное влияние холинергических средств служит доказательством вовлечения холинергической системы [22].

Вегетативные расстройства при БП достаточно часто приносят пациентам больше беспокойства, чем моторные нарушения, иной раз приводя к инвалидизации и социальной дезадаптации пациен-

тов. Ортостатическая недостаточность, нарушения тазовых функций (такие как, запоры, нарушения мочеиспускания) представлены как наиболее тяжёлые из них. Вегетативные нарушения при БП сказываются на качестве жизни (КЖ) больных, они также могут приводить к смерти на поздних стадиях заболевания и требуют медикаментозной коррекции наряду с моторными расстройствами [23].

Запор, возникающий за 20 или более лет до появления двигательных симптомов, связан с повышенным риском БП [24]. Многие пациенты с БП нуждаются в пероральных слабительных, в то время как 7% пациентов с БП страдают от тяжёлого запора, который ассоциирован с продолжительностью и тяжестью заболевания. Также затруднение опорожнения ЖКТ является одним из наиболее важных предикторов нарушения питания при БП и может предсказывать развитие выраженных когнитивных нарушений [25]. Задержка опорожнения желудка может отрицательно влиять на лекарственный контроль моторных симптомов, приводя к непредсказуемым колебаниям уровней дофаминергических препаратов [26]. Что касается патогенеза развития данного симптома, то наиболее вероятной причиной запора при БП является дегенерация дорсального ядра блуждающего нерва и интрамурального сплетения всего кишечника, которые, вероятно, развиваются задолго до дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции [26].

Симптомы нарушения мочеиспускания затрагивают 35–70% пациентов с БП, при этом большинство исследований показывают корреляцию с тяжестью общего заболевания [27]. Наиболее распространённая теория, объясняющая патогенез данных нарушений при БП, заключается в том, что потеря нейронов базальных ганглиев нарушает нормальное торможение рефлекса мочеиспускания (расположенного в центре мочеиспускания в мосту), опосредованного рецепторами D1 [28]. Эта потеря рефлекторного торможения приводит к нестабильности мочевого пузыря, в результате чего появляются императивные позывы и учащенное мочеиспускание. В некоторых исследованиях была показана корреляция степени клеточной дегенерации с тяжестью симптомов нарушения мочеиспускания [29]. Наиболее частым симптомом является никтурия: более 60% пациентов с БП сообщают, что им приходится вставать в туалет более двух раз за ночь [30]. Однако частое совпадение никтурии и первичных нарушений сна у пациентов с БП делает этот симптом трудным для наблюдения и лечения [29]. Также симптомы мочеиспускания чаще обнаруживаются у мужчин старшего возраста, что соответствует возрастному росту простаты. Для правильной оценки состояния мочевыделительной системы рекомендовано проведение уродинамического исследования, которое позво-

лит получить информацию об объёме мочевого пузыря, чувствительности, объёме остаточной мочи, наличии/отсутствии недержания мочи. Кроме того, данное исследование может быть полезно для дифференциальной диагностики БП и мультисистемной атрофии (МСА), так как наличие большого объема остаточной мочи, открытой шейки мочевого пузыря и диссинергия детрузора-сфинктера гораздо более характерны для пациентов с МСА.

Исследования показывают, что НМС в начале заболевания часто не обнаруживаются клиницистами и, соответственно, не лечатся должным образом [23]. В таких ситуациях диагноз «БП» длительно не устанавливается, что приводит к дополнительным специализированным обследованиям и неадекватным методам лечения отдельных пациентов. Особого внимания заслуживает роль врачей первичного поликлинического звена в ранней диагностике подобных «премоторных симптомов», а следовательно, и в ранней диагностике БП.

При этом симптомы, входящие в структуру «немоторных», не являются специфическими симптомами БП и нередко наблюдаются у лиц без БП как проявление естественного старения. Исследователи предполагают, что 68–88% нормальных сравнительно пожилых индивидуумов имеют, по крайней мере один схожий симптом. При этом пациенты с БП имеют множество различных НМС, значительно более выраженных по сравнению с группой контроля [31].

Необходимо добавить, что 62% пациентов могут не сообщать своему лечащему врачу-неврологу о таких проблемах, как апатия, диссомния, нарушение сексуальной функции, боль, не связывая эти симптомы с БП [31]. Из этого можно заключить, что эти симптомы, оставаясь недиагностированными, могут длительно снижать КЖ пациентов и стать причиной необоснованной госпитализации в терапевтические стационары. Также по мере прогрессирования заболевания наибольшее значение в клинической картине отдается немоторным проявлениям, которые могут сильнее влиять на КЖ больных, чем классические двигательные симптомы БП [31]. В последние годы большое внимание уделяется оценке влияния заболеваний на КЖ пациентов, так как в основе использования критерия КЖ лежит концепция целостного подхода к пациенту, не только расценивающего больного через призму основных клинических проявлений, но и включающая различные аспекты его состояния как личности [32]. По данным Нодель М.Р. и Яхно Н.Н. [33], при БП наибольшее влияние на КЖ пациентов, заболевание которых не осложнено деменцией, оказывают депрессия, нарушения сна, утомляемость, боль и вегетативные (тазовые) нарушения.

Цель исследования – изучить характер НМС, их частоту и клиническую значимость на всех стади-

ях БП, провести сравнительный анализ структуры НМС при БП в зависимости от стадии, формы заболевания и гендерных особенностей пациентов.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2018 по 2021 гг. При выполнении работы использовались данные медицинской документации, неврологического осмотра с оценкой по специализированным шкалам и инструментального обследования 100 пациентов с диагнозом БП, установленным по критериям Международного общества по изучению расстройств движений (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015). Возраст пациентов с БП варьировал от 45 до 80 лет (средний возраст – $63,4 \pm 19,5$ года). Степень выраженности двигательных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра. Все больные с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть II, III). Когнитивные функции исследовались по Монреальской шкале КН (МОСА). Нейропсихологическое состояние пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Группу контроля составил 31 пациент с другими неврологическими заболеваниями (остеохондроз позвоночника, дисциркуляторная энцефалопатия). В группу сравнения вошли 11 пациентов с синдромом паркинсонизма. Все пациенты ознакомились с условиями и подписали согласие на участие. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 17/17 от 2017 г.).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна-Уитни (U-критерий). Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчётом параметрического коэффициента Пирсона или непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Вычисляли средние величины M , среднюю ошибку стандартного отклонения m , вероятность различия p . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили.

Результаты

В результате исследования установлено, что вегетативные нарушения – облигатное проявление БП на всех стадиях заболевания. Выявлены определённые закономерности в струк-

туре НМС. Так, например, в 100% случаев при акинетико-ригидной (АР) форме заболевания преобладала тахикардия, а на втором месте по частоте встречаемости – дисфония и сухость во рту. Тогда как при ригидно-дрожательной (РД) форме обращает на себя внимание превалирование таких вегетативных расстройств как учащенное мочеиспускание и чувство голода.

В зависимости от стадии заболевания также выявлялись различия в спектре основных вегетативных симптомов. На ранних стадиях преобладали изменения частоты сердцебиения, гипергидроз, то время как на более поздних стадиях – сухость во рту, дисфония, тахикардия, запоры.

Также в структуре вегетативных проявлений выявлены гендерные различия: при АР форме у женщин чаще встречались тахикардия, дисфония и сухость во рту, в то время как у мужчин ведущими симптомами были запоры, тревога, дисфония и гиперсаливация. При РД форме у женщин выражено преобладает только учащенное мочеиспускание, а у пациентов мужского пола отмечались жалобы на повышенное чувство голода.

При оценке гендерных различий в зависимости от стадии заболевания получены следующие данные: на ранних стадиях у женщин чаще выявлялись гипергидроз, учащённое мочеиспускание и тахикардия, у мужчин – запоры. Однако на поздних стадиях гендерных различий не выявлено: наиболее часто встречались вегетативные нарушения в виде запоров и дисфонии.

Выраженные КН были диагностированы у 20% больных (менее 19 баллов по МОСА), лёгкой и умеренной степени – по 22%. Клинически выраженная тревога наблюдалась у 31% больных, субклинически выраженная – у 28%, норма – у 41% пациентов. Среди обследованных лиц депрессия имела место у 56% больных (у 36% – субклинически выраженная, у 20% – клинически выраженная). Наилучшие показатели когнитивных функций и меньшая выраженность тревоги и депрессии выявлена у пациентов на 1-й стадии БП. Среднее значение МОСА на начальной стадии равно 26,6 баллов (что соответствует клинической норме), тревога и депрессия также были в пределах нормы (4,6 и 5,6 баллов соответственно). У больных со 2-й стадией БП тревога и депрессия выражены примерно в равной степени (7,7 и 7,7 баллов соответственно), наблюдается лёгкая когнитивная дисфункция, среднее значение МОСА – $23,1 \pm 4,5$ баллов. Субклинически значимая выраженность тревоги и депрессии наблюдается у пациентов 3-й стадии, среднее значение показателей – $10,4 \pm 4,5$ и $8,0 \pm 3$ баллов соответственно. У пациентов со смешанной формой заболевания двигательные нарушения, оценённые по III части шкалы UPDRS, в 2 раза более выражены, чем при АР и РД формах (60,4; 29,4 и 30,0 баллов соответственно). Также более выражен-

ные двигательные нарушения были выявлены у пациентов старше 60 лет. Отмечена статистически значимая корреляционная связь между моторными проявлениями БП и выраженностью КН ($r=0.527$, $p \leq 0,05$). При сравнительном анализе КН у пациентов с продолжительностью БП до 10 лет и более 10 лет выявлены статистически значимые различия (U эмп. = 33, $p \leq 0,05$).

В то же время зависимости оцениваемых показателей от дебюта заболевания выявлено не было. Сравнительный анализ показателей когнитивной функции и нейропсихического состояния в зависимости от стадии и формы заболевания не дал значимого результата, также данные показатели не различались у основной группы и группы сравнения.

Обсуждение

Вегетативные нарушения являются частым проявлением БП, они значимо различаются в зависимости от пола пациента стадии формы заболевания, что требует дополнительного изучения патогенеза и биохимического механизма заболевания. Нельзя исключать вероятность влияния проводимой на развернутых стадиях заболевания терапии, которая может оказывать побочные эффекты в виде появления и нарастания некоторых немоторных симптомов. В связи с этим немаловажно своевременное направление пациентов с БП врачами смежных специальностей на консультацию к неврологу для оценки взаимосвязи предъявляемых жалоб с клинической картиной основного заболевания и для своевременной коррекции противопаркинсонической терапии.

У 20% пациентов с БП выявлена клинически выраженная депрессия и грубые нарушения когнитивной сферы. Примерно в одинаковом соотношении (27–28%) имелись субклинически выраженные депрессия и тревога. Также полученные в ходе исследования данные показывают, что когнитивные и тревожные расстройства преобладают в клинической картине БП у лиц, заболевших в более позднем возрасте. Тревога и депрессия

более выражены на поздних стадиях БП, что может быть расценено как реакция на длительное течение неизлечимого и инвалидизирующего заболевания, так и в рамках прогрессирования немоторных симптомов БП.

Из этого следует, что немоторные нарушения отличаются широким спектром проявлений и сочетаний, а их структура претерпевает большие изменения от ранней к поздней стадии БП. Присутствие НМС является обязательным признаком БП. Несмотря на то, что структура немоторных проявлений заболевания не является специфичной, обращает на себя внимание сочетание у большинства пациентов более десяти различных немоторных симптомов, что не встречается при естественном старении.

Заключение

Своевременное выявление клиницистами немоторных проявлений при БП, их коррекция и динамическое наблюдение могут оказать существенное влияние на качество жизни пациентов.

Необходимо своевременно оценивать когнитивные функции пациентов с БП для предупреждения развития выраженного когнитивного дефицита. Важно также обращать внимание на состояние эмоциональной сферы, особенно депрессии, чтобы ограничить влияние данного симптома на социальную и двигательную активность больных. С учётом полученных данных о широком спектре клинических проявлений БП необходима оптимизация организации медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе – преемственность между врачами различных специальностей (участковый терапевт, невролог, психиатр, гастроэнтеролог и др.) и междисциплинарный подход, что будет способствовать как улучшению диагностики БП, так и своевременной коррекции терапии для уменьшения влияния НМС на качество жизни пациентов и улучшения прогноза заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124 (8):901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.
2. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*. 2018;4 (1):1–7. DOI: 10.1038/s41531-018-0058-0
3. Селиверстов Ю. А., Иллариошкин С. Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013;113 (11):100–106. eLIBRARY ID: 21088981
4. Гончарова З. А., Рабаданова Е. А., Гельпей М. А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. *Самарский научно-медицинский журнал*. 2017;13 (1):135–139. eLIBRARY ID: 29243350
5. Chen JJ. Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment. *Am J Manag Care*. 2010;16 Suppl Implications: S87–93. PMID: 20297871.
6. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27 (1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108.
7. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968;278 (11):630. DOI: 10.1056/nejm196803142781127.
8. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol*. 1969;21 (4):343–54. DOI: 10.1001/archneur.1969.00480160015001.
9. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of

- rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1993;5 (4):382–9. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x.
10. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.* 1995;345 (8942):91–5. DOI: 10.1016/s0140-6736 (95)90062-4.
 11. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006;5 (7):572–7. DOI: 10.1016/S1474-4422 (06)70476-8.
 12. Iranzo A, Serradell M, Vilaseca I, Valldeoriola F, Salamero M, Molina C, et al. Longitudinal assessment of olfactory function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19 (6):600–4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.009.
 13. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24 (2):197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580 (02)00065-9.
 14. Нодель М. Р. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни. *Медицинский Совет.* 2013; (4):36–41. eLIBRARY ID: 21168625
 15. Broen MPG, Leentjens AFG, Hinkle JT, Moonen AJH, Kuijff ML, Fischer NM, et al. Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018;31 (2):55–62. DOI: 10.1177/0891988718757369.
 16. Гончарова З. А., Гельпей М. А., Рабаданова Е. А. Влияние немоторных симптомов на течение болезни Паркинсона и качество жизни пациентов. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12 (3):362–366. eLIBRARY ID: 28802368
 17. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011;26 (10):1814–24. DOI: 10.1002/mds.23823.
 18. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010;75 (12):1062–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
 19. Aarsland D, Brønneck K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11 (4):371–8. DOI: 10.1007/s11910-011-0203-1.
 20. Marsot A, Guilhaumou R, Azulay JP, Blin O. Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2017;20 (0):226–238. DOI: 10.18433/J30H04.
 21. Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, Barker RA, Müller U, Rowe J, et al. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain.* 2014;137 (Pt 7):1986–97. DOI: 10.1093/brain/awu117.
 22. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:26–31. DOI: 10.1016/j.jns.2017.01.012.
 23. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1: S41–6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.027.
 24. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol.* 2013;260 (5):1332–8. DOI: 10.1007/s00415-012-6801-2.
 25. Wang G, Wan Y, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, et al. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: Results from a pilot investigation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16 (2):119–23. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.009.
 26. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci.* 2010;289 (1–2):69–73. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.020.
 27. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *NeuroUrol Urodyn.* 2006;25 (2):116–22. DOI: 10.1002/nau.20193.
 28. Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 (2):81–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2007.10.016.
 29. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2005;12 (11):842–50. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01087.x.
 30. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1 (Suppl 1): S117–22. DOI: 10.1002/mds.22788.
 31. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010;25 (6):704–9. DOI: 10.1002/mds.22868.
 32. Титова Н. В., Катунина Е. А. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015;115 (3):94–99. DOI: 10.17116/jnevro20151153194-100
 33. Нодель М. Р., Яхно Н. Н. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам I Национального конгресса.* М., 2008;

Информация об авторах

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

Гельпей Маргарита Александровна, врач-невролог центра неврологического, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0957-2182, e-mail: gelpey.margo@gmail.com

Муталиева Хяди Мусаевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0002-7862-9322, e-mail: lady.mutalieva@yandex.ru

Information about the authors

Zoya A. Goncharova, Dr. Sci. (Med.); Associate Professor; Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID: 0000-0001-7093-9548. e-mail: centrms@mail.ru

Margarita A. Gelpey, neurologist, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID: 0000-0002-0957-2182, e-mail: gelpey.margo@gmail.com

Haadi M. Mutalieva, Post-graduate of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID: 0000-0002-7862-9322, e-mail: lady.mutalieva@yandex.ru

Получено/Received: 29.10.2021

Принято к печати/Accepted: 09.11.2021

© Елисеева Л.Н., Карташова С.В., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-79-84

РОЛЬ ДИАЦЕРЕИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА С ПОЗИЦИИ НОВОЙ ПАРАДИГМЫ ПАТОГЕНЕЗА (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова

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

Среди наиболее распространённых заболеваний человечества у пациентов старшей возрастной группы выделяется суставная патология с дегенеративными изменениями гиалинового хряща, значительно ограничивающая функциональную активность локомоторного аппарата. Бурное развитие экспериментальных научных исследований в последние десятилетия позволило пересмотреть представления о патогенезе данного процесса с подтверждением ведущей роли воспаления в развитии функциональных и структурных повреждений при данном заболевании. Эти новые данные аргументировали изменение названия болезни с «остеоартроза» на «остеоартрит» и обосновали положительные эффекты отдельных лекарственных препаратов. В предлагаемом лекционном материале освещены основные вопросы современного представления о патогенезе остеоартрита и дополнительные преимущества использования препаратов из группы диацереинов в связи с их противовоспалительным и хондропротективным эффектом.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, диацереины

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Карташова С.В. Роль диацереинов в лечении остеоартрита с позиции новой парадигмы патогенеза. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(4):79-84. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-79-84

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

THE ROLE OF DIACEREINS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS FROM THE POINT OF VIEW OF A NEW PARADIGM OF PATHOGENESIS

L.N.Eliseeva, S.V.Kartashova

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

Among the most common diseases of humanity in patients of the older age group, there is an articular pathology with degenerative changes in the hyaline cartilage, which significantly limits the functional activity of the locomotor apparatus. The rapid development of experimental scientific research in recent decades has made it possible to revise the concept of the pathogenesis of this process with confirmation of the leading role of inflammation in the development of functional and structural damage in this disease. These new data supported the change in the name of the disease from "osteoarthrosis" to "osteoarthritis" and justified the positive effects of individual drugs. The proposed lecture material discloses the topic of the modern understanding of the pathogenesis of osteoarthritis and the additional benefits of using drugs from the diacerein group due to their anti-inflammatory and chondroprotective effect.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis, diacereins

For citation: Eliseeva L.N., Kartashova S.V. The role of diacereins in the treatment of osteoarthritis from the point of view of a new paradigm of pathogenesis. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(4):79-84. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-79-84

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

Введение

XXI век ознаменовался бурным развитием новых видов коммуникативных технологий, резким изменением характера трудовой деятельности населения с увеличением доли умственной нагрузки и дополнительными огра-

ничениями двигательной активности на фоне инфекционной пандемии. В этих условиях предполагалось снижение доли дегенеративных процессов в спектре суставной патологии, однако клиническая практика показывает, что это предположение не оправдалось. Самым распространенным заболеванием среди указанной группы болезней является «остеоартроз»,

включающий поражение крупных и мелких суставов конечностей, а также суставы позвоночника.

Термин «остеоартроз» был предложен Mueller в 1911 г. для отличия дегенеративного заболевания от воспалительных поражений суставов (артритов), но современные исследования показывают, что в патогенезе ОА значимо персистирующее воспаление с формированием вторичного синовита, хондрита, остеоита, периаартрита и последующих дегенеративных изменений в гиалиновом хряще с уменьшением его объема [1]. Указанные данные инициировали изменение названия заболевания с «остеоартроза» на «остеоартрит» (ОА).

Клинический опыт, подтверждаемый эпидемиологическими исследованиями, позволяет отнести ОА к широко распространённой патологии локомоторного аппарата. Так, заболеваемость ОА составляет 11,4% на 1000 населения старше 18 лет, при этом нарастание заболеваемости соответствует 20% в год и достигает 27% у лиц старше 50–60 лет. [2].

Социально-экономическая значимость ОА обусловлена высоким уровнем инвалидизации (до 30%), низким качеством жизни, потребностью в повторных обращениях к врачам разных специальностей и госпитализациях, а также необходимостью оперативного вмешательства на поздних стадиях болезни [3,4].

Современный этап изучения патогенетических механизмов ОА позволил определить значимость каскада воспалительных реакций с участием интерлейкина (ИЛ) –1 β , активирующего агрессию матриксных металлопротеиназ (ММПs: агреканы, стромелизин-1, желатиназы) стимулирующих повреждение всех структур сустава [5, 6, 7].

Дополнительным механизмом отрицательного влияния ИЛ-1 β становится его способность уменьшать активность ингибиторов ММПs, замедлять синтез коллагена и протеогликанов, а также усиливать синтез и активность интерлейкина 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8), некоторых эйкозаноидов, детерминирующих тяжесть катаболических реакций [8]. Подтверждением правильности теории воспаления при ОА и участия ИЛ-1 в этом процессе является положительное влияние блокаторов рецепторов к ИЛ-1 в экспериментальных исследованиях [9, 10].

С клинической точки зрения, наличие воспалительных процессов в суставе и окружающих структурах при ОА интересно тем, что, с одной стороны, может объяснить механизмы развития болевых ощущений у пациентов, с другой – объяснить патогенетическую направленность

лекарственной терапии и обосновать индивидуальный подход к медикаментозной терапии. В настоящее время считается абсолютно доказанным необходимость адекватной обезболивающей терапии при любых состояниях, а для пациентов с ОА этот факт имеет решающее значение. Именно болевой синдром является ведущим в спектре причин, выдвигаемых пациентами в определении показаний для оперативного лечения гонартроза и коксартроза, неудовлетворенности традиционной терапией, социальной дизадаптации и, что особенно важно, в дестабилизации коморбидных заболеваний [11].

Именно поэтому в алгоритмах лечения ОА (рекомендациях) всех медицинских обществ (РНМОТ, АРР, ЕССЕО, ЕУЛАР и др) купированию боли у пациентов с ОА придаётся большое значение, для чего рекомендуется использование нефармакологической коррекции с применением различных ортопедических пособий в сочетании с медикаментозной анальгетической терапией [12, 13].

Среди немедикаментозных воздействий большое значение придается коррекции структурных нарушений в опорно-двигательном аппарате (сколиоз, гипермобильность, торсионные мышечные изменения, плоскостопие и др). С этой целью успешно используют индивидуальные ортопедические стельки, применение ортезов и бандажей, кинезиотерапию, тейпирование, коррекцию массы тела при наличии ожирения [12].

Однако наиболее сложным и дискуссионным остается выбор медикаментозной терапии. Требования к лекарственным препаратам, способным нивелировать болевые проявления при ОА, включают эффективность, безопасность и патогенетическую обоснованность. Особые требования к лекарственной терапии связывают с их безопасностью по отношению к заболеваниям коморбидного комплекса, который практически всегда имеет место у пациентов с ОА. Ведущую роль среди коморбидных заболеваний отдают артериальной гипертензии, различным формам ИБС, сердечной недостаточности, нарушениям ритма, сахарному диабету и т.д., что ограничивает применение некоторых препаратов, в частности негормональных противовоспалительных (НПВП).

Традиционно в рекомендациях по диагностике и лечению ОА для анальгетического воздействия на ранних этапах терапии предлагают использовать парацетамол и/или «слабые опиоиды», однако новые данные о механизмах развития ОА объясняют нерациональность применения. С одной стороны, парацетамол

имеет низкие анальгетический и противовоспалительный эффекты при высоком риске токсического действия, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, с другой – опиоиды не обладают противовоспалительной активностью и имеют высокий риск формирования медикаментозной зависимости. Поэтому использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) относят к важнейшим средствам быстрого действия, анальгетические эффекты которых у пациентов с ОП патогенетически обоснованы [14]. Выбор конкретного препарата из данной группы связан с индивидуальной чувствительностью каждого конкретного пациента, наличием определенных коморбидных заболеваний, приверженностью к терапии.

В частности, ведущие позиции наиболее безопасного для кардиологического спектра коморбидности отдают применению напроксена, что подтверждено результатами наблюдательных и эпидемиологических исследований и в сравнении с другими препаратами из группы НПВП, и с пациентами, не принимавшими этих средств [15, 16, 17]. В то же время препараты из группы высоко селективных ЦОГ-2 блокаторов показали высокую кардиотоксичность, но наименьшие проблемы в отношении патологии желудочно-кишечного тракта [18].

Особое внимание при назначении НПВП обращается на пациентов пожилого и старческого возраста, которые вследствие полиморбидности используют большое количество необходимых медикаментов, взаимодействие которых с НПВП может не только вызывать известные нежелательные явления, но и формировать непредвиденные межлекарственные взаимодействия [19, 20, 21].

В указанном выше аспекте даже на фоне патогенетической обоснованности применения НПВП выбор конкретного лекарственного препарата из этой группы определяется соотношением «польза/риски» с учётом индивидуального набора возрастных и коморбидных ограничений [22].

Таким образом, не вызывают сомнения патогенетическая положительная роль применения НПВП в лечении ОА и отрицательная роль болевых ощущений для этих больных [23], но рациональность и эффективность применения НПВП ограничены возможными отрицательными влияниями на коморбидные состояния и способность некоторых НПВП усиливать дегенерацию хряща.

Представленные сложности использования НПВП в лечении ОА определяют обоснован-

ность поиска препаратов противовоспалительного действия с отсутствием отрицательного влияния на коморбидные состояния.

Среди средств с подобным эффектом можно выделить диацереины и экстракты сои и авокадо, которые в международных и Российских рекомендациях по лечению ОА занимают отдельное место. Диацереины – производные ацетилированной формой реина – обладают способностью модулировать процессы метаболизма хрящевой ткани посредством влияния на продукцию гликозаминогликанов с улучшением их качества, что предотвращает структурные изменения в хряще. Дополнительным свойством этой группы средств растительного происхождения является противовоспалительное влияние, опосредованное блокадой активности ИЛ-1, что отличает их от НПВП и детерминирует отсутствие повреждающего действия на слизистую желудка вследствие исключения влияния на циклооксигеназы. В клинической практике диацереины используют перорально, совмещая с приемом пищи.

Показана способность метаболитов диацереина почти полностью связываться с белками плазмы, быстро создавать пиковые концентрации в плазме крови с периодом полувыведения, позволяющим использовать ежедневный двукратный прием [24]. Основным путем элиминации реина из организма ограничен мочевыводящей системой, причем 20% выводится в неизменном виде, 60% – в виде глюкуронида и 20% – в сульфатированной форме. Установлено постоянство фармакокинетики реина в диапазоне значительного разброса доз при пероральном приеме*. Исследователи подчеркивают значимую ренальную безопасность диацереина с необходимостью коррекции дозы или отказа от назначения препарата только при снижении функции почек до терминальных стадий [25].

Основное патогенетическое воздействие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ-1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и снижении чувствительности воспаленных клеток к действию этого цитокина [24, 26]. Установленный в экспериментах противовоспалительный эффект препаратов этой группы может быть объяснен наряду с непосредственным влиянием на ИЛ1 и опосредованным влиянием на активность и концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, что проявляется в снижении чувствительности периферических тканей к воспалительным сигналам [27]. Внутриклеточные механизмы действия диацереина свя-

зывают с блокадой цитокиновой активности комплекса NFkB, что объясняет «хондропротективные» влияния препарата и позволяет отнести его к «болезнь модифицирующим» средствам положительно влияющим на матрикс хряща и подхрящевую структуры костей [28]. К интересным моментам действия реина можно отнести его способность более активно блокировать воспалительные реакции в условиях гипоксии хондроцитов [29]. Так на экспериментах хряща больных ОА было установлено, что диацереин способен снизить синтез ИЛ-1 конвертирующего фермента (ИКФ) в поверхностных и глубоких зонах хряща на 35% и 45% соответственно [30].

Дополнительным положительным эффектом диацереина можно считать проанаболическое воздействие на хрящ, что проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста: ТФР1 β и ТФР β -2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, восстанавливая нормальную структуру поврежденного хряща [31]. Имеются также исследования, визуализирующие стимулирующее влияние диацереина на увеличение синтеза гиалуроната синовиальными клетками [32], а учитывая, что при этом доказано снижение уровня ИЛ-1 в синовиальной жидкости [33], протективный эффект диацереина при суставной патологии не вызывает сомнения.

Привлекает внимание воздействие диацереина на скорость метаболизма костной ткани, которое изучалось на модели овариоэктомированных крыс, у которых препарат снижал концентрацию в моче маркеров деградации костной ткани [34].

Для понимания роли и места диацереина в клинической практике лечения ОА значимы результаты рандомизированного сравнительного плацебо контролируемого исследования эффективности диацереина и НПВС [35]. Было показано, что анальгетический эффект и положительное влияние на функцию суставов могут быть сопоставимы, но действие диацереина развивается отсрочено, а также длительно сохраняется после отмены терапии (эффект «последствия»)*. Структурно-модифицирующее действие диацереина доказано в трехлетнем исследовании с контролем размера суставной щели при ежегодной рентгенографии. Среди побочных эффектов диацереина описывается диарея с незначительными проявлениями на фоне низких доз и отсутствия зарегистрированных изменений лабораторных показателей, оценивающих функцию почек и печени [36, 26].

В клинической практике используются диацереины со следующими названиями: диатрин, диафлекс, артрокер, артродарин.

Противопоказаниями к применению диацереинов являются следующие состояния, отмеченные в официальной инструкции к препарату*:

- повышенная чувствительность к диацереину, другим компонентам препарата или производным антрахинона;
- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- кишечная непроходимость;
- боль в животе неясного генеза;
- пациенты с заболеваниями печени (в том числе в анамнезе);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин.);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

При соблюдении перечисленных выше условий диацереины достаточно безопасны, но важно помнить о возможных лекарственных взаимодействиях диацереинов с другими препаратами, которые описаны в официальной инструкции*:

- антациды уменьшают абсорбцию диацереина;
- лекарственные средства, содержащие алюминия гидроксид и/или магния гидроксид, снижают биодоступность диацереина;
- при одновременном приеме с лекарственными средствами, влияющими на микрофлору кишечника (в том числе с антибиотиками), а также с веществами, изменяющими качество содержимого кишечника и скорость его опорожнения (например, клетчатка), может повыситься частота нежелательных реакций со стороны пищеварительной системы;
- одновременное применение со слабительными средствами не рекомендуется.

Таким образом, противовоспалительные и хондропротективные эффекты диацереина определяют возможность использования этих средств в терапии остеоартрита и обосновывают их альтернативные преимущества по сравнению с традиционными нестероидными противовоспалительными препаратами. Особое значение диацереины имеют при лечении ОА у пациентов старшей возрастной группы с коморбидными заболеваниями.

*Диацереин, инструкция к препарату – <https://bz.medvestnik.ru/classify/mnn/Diacerein.html>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений. *Современная ревматология*. 2011;4:74-78. eLIBRARY ID: 17109327
2. Балабанова Р.М. Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;3 (50):10-12. eLIBRARY ID: 18365050
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
4. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Дёмин Н.В., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания суставов при пятилетнем проспективном заболевании. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016;S:144-9. eLIBRARY ID: 29855353
5. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547-56. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
6. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899-906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2007;167(5):444. PMID: 17000948.
7. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J.P. *Etiopathogenesis of osteoarthritis*. In: *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. W.J. Koopman, L.W. Moreland (eds). Baltimore: lippincott, Wikings W., 2005:2199-296
8. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermans HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(Pt 1):1-20. DOI: 10.1042/BJ20030407.
9. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(19):18-25. eLIBRARY ID: 35215682
10. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации*. Сост. А.В. Наумов, Л.И. Алексеева; 2015.
11. de Girolamo L, Kon E, Filardo G, Marmotti AG, Soler F, Peretti GM, et al. Regenerative approaches for the treatment of early OA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(6):1826-35. DOI: 10.1007/s00167-016-4125-y.
12. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *Русский медицинский журнал*. 2019;27(4):2-6. eLIBRARY ID: 38502084
13. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A, Niazi F, Rosen J. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage*. 2016;7(3):229-37. DOI: 10.1177/1947603515620890.
14. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
15. Pan J, Wang B, Li W, Zhou X, Scherr T, Yang Y, et al. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints. *Bone*. 2012;51(2):212-7. DOI: 10.1016/j.bone.2011.11.030.
16. Honvo G, Reginster JY, Rannou F, Rygaert X, Geerinck A, Rabenda V, et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):101-127. DOI: 10.1007/s40266-019-00657-w.
17. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF Jr, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2009;18(11):1053-63. DOI: 10.1002/pds.1820.
18. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2011;20(12):1225-36. DOI: 10.1002/pds.2227.
19. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh EK, Wu DS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging*. 2010;27(10):775-89. DOI: 10.2165/11539430-000000000-00000.
20. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med*. 2009;10(6):1062-83. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x.
21. Kingsbury SR, Hensor EM, Walsh CA, Hochberg MC, Conaghan PG. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R106. DOI: 10.1186/ar4286.
22. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. *Клиницист*. 2020;14(1-2):91-99. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99
23. Мартынов А. И. Наумов А.В., Вёрткин А.Л., Алексеева Л.И., Дыдыкина П.С. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач*. 2015;(4):39-45. eLIBRARY ID: 23280110
24. Kongtharvonkul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):24. DOI: 10.1186/s40001-015-0115-7.
25. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2017;11(3):50-57. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57.
26. Балабанова Р.М., Картаева А.К. Артродарин - новый препарат для патогенетической терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(2):49-53. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-459.
27. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):169-174. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-169-174.
28. Mendes A.F., Caramona M.M., de Carvalho A.P. et al. Diacerein and Rhein reduce the ICE-induced IL-1b-induced nuclear factor- kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B -alfa. *Pharmacol.Toxicol*. 2002;91:22-8

29. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, Ficheux H, Pujol JP. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*. 2003;27(4):233-46. DOI: 10.1023/a:1025040631514.
30. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(3):186-96. DOI: 10.1053/joca.1999.0289.
31. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin JF, Bogdanowicz P, Galerra P, et al. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(3):255-64. DOI: 10.1053/joca.1998.0199.
32. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, Martel-Pelletier J. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(2):171-7.
33. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов со стеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2017;11(3):50-57. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57
34. Tamura T, Shirai T, Kosaka N, Ohmori K, Takafumi N. Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. *Eur J Pharmacol*. 2002;448(1):81-7. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01898-8.
35. Zheng WJ, Tang FL, Li J, Zhang FC, Li ZG, Su Y, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J*. 2006;21(2):75-80. PMID: 16845791.
36. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD008609. DOI: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.

Информация об авторах

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

Светлана Владимировна Карташова, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-8383-5032. E-mail: malyvinasv@mail.ru

Information about the authors

Liudmila N. Eliseeva, Dr. Sci. (Med), Prof, Head of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru

Svetlana V. Kartashova, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-8383-5032. E-mail: malyvinasv@mail.ru

Получено / Received: 02.11.2021

Принято к печати / Accepted: 22.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-85-90

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

В.В. Скибицкий¹, Н.В. Породенко¹, Ю.Г. Звягинцева¹, Д.В. Сиротенко¹, В.В. Запевина¹, А.Н. Брагина²

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

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи г. Краснодара» Минздрава Краснодарского Края, Краснодар, Россия

В работе изложены причины развития, клинические проявления и основные принципы диагностики и лечения болезни Крона. Приведено собственное клиническое наблюдение — случай атипичного течения этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Крона, атипичное течение, диагностика

Для цитирования: Скибицкий В.В., Породенко Н.В., Звягинцева Ю.Г., Сиротенко Д.В., Запевина В.В., Брагина А.Н. Атипичное течение болезни Крона (клинический случай). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):85-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-85-90

Контактное лицо: Наталья Валерьевна Породенко, nporodenko@mail.ru.

ATYPICAL COURSE OF CROHN'S DISEASE

V.V. Skibitskiy¹, N.V. Porodenko¹, U.G. Zvyaginceva¹, D.V. Sirotenko¹, V.V. Zapevina¹, A.N. Bragina²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Region clinical emergency hospital, Krasnodar, Russia

The work outlines the causes of development, clinical manifestations and basic principles of diagnosis and treatment of Crohn's disease. The authors give their own clinical observation: a case of an atypical course of this disease.

Keywords: Crohn's disease, atypical course, diagnosis

For citation: Skibitskiy V.V., Porodenko N.V., Zvyaginceva U.G., Sirotenko D.V., Zapevina V.V., Bragina A.N. Atypical course of Crohn's disease (a clinical case). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):85-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-85-90

For correspondence: Natalya V. Porodenko, nporodenko@mail.ru.

Болезнь Крона остаётся одним из трудных и малоизученных заболеваний, сопровождающихся хроническим неспецифическим воспалительным поражением желудочно-кишечного тракта, характеризующимся сегментарностью, рецидивирующим течением с образованием воспалительных инфильтратов и глубоких продольных язв, нередко осложняющихся кровотечением, перфорацией, образованием наружных и внутренних свищей, стриктур, перианальных абсцессов. В воспалительный процесс вовлекаются внутренняя слизистая оболочка, подслизистая, возможно поражение мышечного слоя. В течении болезни Крона наблюдаются периоды обострений и неполных ремиссий [1]. Ею страдает примерно 50–60 человек из 100 000 популяции, что относит эту аутоиммунную патологию к категории достаточно редко встречающихся, орфанных заболеваний. Средний возраст появления первых симптомов – от 20 до 40 лет (по другим данным – от 14 до 35 лет), изредка начало болезни отмечается у детей [2].

В 1932 г. Б. Крон с соавт. впервые подробно описал клиническую картину и дал первую классификацию этого заболевания. Предлагались и другие названия, такие как «рубцующийся энтероколит», «регионарный энтерит», «терминальный илеит», однако в медицинскую классификацию патология была внесена всё-таки под именем «первооткрывателя».

Как известно, болезнь Крона включена в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В эту же группу включен и язвенный колит, имеющий сходную клиническую картину. Симптоматика и течение болезни Крона могут быть похожи на инфекционные заболевания (дизентерия, сальмонеллез), патологию других органов и систем, особенно имеющих системный характер поражения (системная красная волчанка, семейная средиземноморская лихорадка).

Точные причины развития болезни Крона не выяснены. Предполагается роль провоцирующих факторов, влияющих на возникновение

и развитие патологии, в частности, рассматриваются семейный и наследственный характеры, теория образования антигенов, имеющиеся инфекции, аутоиммунные реакции [3].

Значимую роль генетического фактора как причины развития болезни Крона подтверждают статистические данные: ребенку от родителя патология передается в 70% случаев, причём 80% клинических проявлений заболевания у данной пары идентичны. Ген CARD15 (NOD2), выделенный в 2001 г., был идентифицирован как фактор, коррелирующий с воспалительными процессами кишечника. Он косвенно подтверждает теорию наследственной предрасположенности. Следует отметить, что не всегда при острых формах болезни Крона причины имеют генетическое происхождение. Вместе с тем, наличие наследственной предрасположенности, безусловно, может влиять на степень выраженности заболевания и скорость его развития.

Исходя из теории образования антигенов, на молекулярном уровне под влиянием внешних или внутренних факторов инициируется выработка чужеродных для организма веществ (антигенов), которые начинают аккумулироваться в кишечнике, запуская процесс иммунизации и выработки антител. Дефекты слизистой оболочки кишечника (например, эрозии) способствуют увеличенному поглощению антигенов, что может провоцировать локальное воспаление, распространяющееся с развитием процесса на остальные части пищеварительного тракта.

В основе инфекционной теории лежит идея возникновения патологического состояния, развивающегося вследствие атаки организма патогенными микроорганизмами [4]. Выраженность и активность процесса инфицирования зависят от этиологии инфекции и условий, необходимых для размножения микроорганизмов. Определенные факторы (генетическая предрасположенность, состояние иммунной системы, перенесённые или хронические заболевания, условия жизни, стресс, образ жизни, рацион питания) оказывают влияние на степень восприимчивости к вирусам, грибкам, бактериям, простейшим. В настоящее время в патогенезе болезни Крона выделяют два наиболее патогенных микроорганизма – микобактерии паратуберкулеза и вирус кори.

Представляется также актуальной и перспективной аутоиммунная теория, согласно которой антитела, в норме реагирующие на чужеродный белок, начинают распознавать собственные ткани как чужеродные антигены. При возникновении такой аутоагрессии вполне возможно развитие и прогрессирование болезни Крона.

В зависимости от характера течения болезнь подразделяют на острую (менее 6 месяцев от начала заболевания), с фульминантным и посте-

пенным началом, хроническую рецидивирующую и непрерывно текущую формы. Острая форма начинается резко, с повышения температуры тела, выраженных болей в правой нижней части живота, диареи, что иногда приводит к ошибочным диагнозам, например, острого аппендицита, апоплексии яичника. Постепенное начало заболевания сопровождается периодической диареей, схваткообразными болями в области живота различной локализации, признаками истощения. Хроническая форма характеризуется медленным нарастанием симптоматики: схваткообразные болевые ощущения в разных сегментах живота, усиливающиеся после приема пищи и стихающие после дефекации; признаки вздутия живота, частый жидкий стул до 3-х раз в сутки с периодами нормализации функции кишечника; включения крови в каловых массах; гипертермия (до 38 °С); снижение массы тела из-за нарушений усвоения пищи; нарушения аппетита; общие признаки недомогания, такие как повышенная усталость, слабость, раздражительность, сухость кожи, ломкость ногтей, волос из-за нарушения всасывания витаминов и питательных веществ в воспаленных отделах кишечника; возможно образование трещин, очагов мацерации кожи вокруг анального отверстия [5]. К признакам хронической патологии кишечника относят и внекишечную симптоматику: боль в области крестца вследствие воспалительных процессов в суставе; снижение остроты зрения, боли в глазах; снижение подвижности и болевые ощущения в крупных суставах; узловую эритему, высыпания на коже: гнойнички, плотные болезненные узлы, изменяющие цвет от красного и фиолетового до бурого и желтого; изъязвления слизистой ротовой полости; боли в правом подреберье, желтый оттенок кожи и склер при поражении печени и желчевыводящих путей [6]. Течение болезни Крона нередко осложняется развитием патологических процессов, коррекция которых возможна только хирургически путём: перфорация кишечной стенки с присоединением перитонита, кишечная непроходимость, обильные кровотечения, наружные и внутренние свищи, язвы, воспалительные инфильтраты и стриктуры кишки, возникновение аденокарциномы, мокнущие трещины и мацерации прямой кишки, абсцессы [7].

Для установления диагноза, наряду с оценкой жалоб, анамнеза, данных физикального исследования, проводят лабораторно-инструментальную диагностику. Несмотря на то, что абсолютно специфических маркеров этого заболевания в настоящее время не установлено, она позволяет выявить признаки воспаления, как локального, так и системного, идентифицировать инфекционный агент при его наличии и др. [8, 9]. Так, при фиброколоноскопии возможно выявление язвенных де-

фектов в толстом кишечнике. Локализация процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта позволяет применить эзофагогастродуоденоскопию. Возможно проведение рентгенографического контрастного исследования кишечника, при котором можно обнаружить эрозии и трещины слизистой оболочки кишечника, сужения просвета. Ультразвуковое исследование кишечника позволяет определить наличие свободной жидкости в брюшной полости (перитонита), различные осложнения болезни. Компьютерную томографию и магнитно-резонансное сканирование с контрастированием используют для оценки объёма поражения кишечника, диагностики таких осложнений, как формирование свищевых ходов, увеличение лимфоузлов. Исследование моторной функции кишечника проводят с помощью электрогастроэнтерографии [10, 11, 12, 13].

Лечение болезни Крона предполагает фармакологическую коррекцию и борьбу с осложнениями. Комплексную медикаментозную терапию проводят следующими группами препаратов: производными аминосалициловой кислоты (Сульфасалазин, Месалазин); антибактериальными средствами (Ципрофлоксацин, Метронидазол); иммуносупрессорами – топическими и системными глюкокортикоидами (Преднизолон, Метилпреднизолон); цитостатическими препаратами (Азатиоприн, Метотрексат); антителами к фактору некроза новообразований (Голимумаб, Инфликсимаб, Адалimumаб); препаратами для поддержания или формирования нормальной микрофлоры кишечника; витамином D, общими комплексными препаратами с повышенными дозами витаминов и минералов и противодиарейными средствами, которые назначаются только при отсутствии включений крови в каловых массах и отрицательного результата бактериологического исследования [14, 15, 16, 17].

Однако наряду с типичными проявлениями болезни Крона может встречаться и ее атипичное течение. В таких случаях характерная клиническая симптоматика часто отсутствует, а преобладают внекишечные проявления (например, лихорадка), или симптомы могут носить локальный характер, «маскируясь» под проявления других патологических процессов. В специальной литературе приводятся данные о том, что изменения при этом заболевании могут ограничиваться только лабораторным статусом, указывая на анемический и воспалительный синдромы, или синдром мальабсорбции [18, 19, 20]. При таком атипичном течении верификация диагноза может иметь определенные сложности. В этой связи представляется интересным следующий клинический случай.

Больная А., 24 года, поступила в терапевтическое отделение ГБУЗ ККБСМП г. Краснодара МЗ

КК с жалобами на слабость, головокружение, повышение температуры тела до 39,5 °С. Из анамнеза известно, что ранее пациентка ничем не болела. Четыре месяца назад родила здоровую доношенную девочку, беременность протекала нормально. Отмечает ухудшение состояния в течение последних двух месяцев, когда стала повышаться температура тела до 38 °С, появились боли в горле. Лечилась в поликлинике по месту жительства с диагнозами «Лакунарная ангина», «Острый гайморит». Проведено несколько курсов антибактериальной терапии, эффекта не наступило, сохранялась повышенная температура тела, нарастала слабость, головокружение, недомогание. Направлена в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара для уточнения диагноза. Осмотрена инфекционистом (острой инфекционной патологии не выявлено), и с диагнозом «лихорадка неясного генеза» больная была направлена в ГБУЗ ККБСМП г. Краснодара МЗ КК.

Результаты объективного осмотра при поступлении. Состояние тяжёлое. В сознании, адекватна. Кожные покровы серые, чистые. Дыхание везикулярное, ослабленное в базальных отделах слева. Хрипы не выслушиваются, частота дыхания – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 98 в минуту, артериальное давление – 105/65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, несколько вздут, перистальтика активная. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Размеры печени по Курлову 12×10×8 см. Стул регулярный, полуоформленный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез без особенностей. Отеков нет.

Сформулирован предварительный диагноз – «Лихорадка неясного генеза, левосторонняя пневмония». Предполагалось наличие у пациентки лимфопролиферативного заболевания (так как в анализе крови отмечалось выраженное снижение лейкоцитов и агранулоцитоз).

При проведении компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены лимфаденопатия забрюшинного пространства и ворот печени, энтероколитическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, левосторонний малый гидроторакс. При рентгенографии органов грудной полости обнаружена в проекции нижней доли левого легкого инфильтрация легочной ткани. Корни реактивные, структурные. Диафрагма чёткая. Синус слева пониженной прозрачности.

Консультирована зав. гематологическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический

диспансер № 1» г. Краснодара по результатам миелограммы: данных миелопролиферативного заболевания не выявлено. Учитывая сохраняющуюся лихорадку, для исключения инфекционного эндокардита, миокардита выполнено эхокардиографическое исследование (подтверждающих кардиальную патологию данных не получено) и прокальцитонинотест – результат отрицательный. На ЭКГ – синусовая тахикардия с частотой 110 в минуту, диффузные изменения миокарда. Продолжено лечение (дезинтоксикационная терапия, трансфузия альбумина), антибактериальная терапия.

При КТ органов грудной клетки – картина полисегментарной двусторонней бронхопневмонии, малый левосторонний гидроторакс, кардиомегалия, гидроперикард, лимфаденопатия средостения; предположение о наличии у пациентки саркоидоза.

Через три дня ввиду сохраняющейся лихорадки до 38,5 °С проведена коррекция антибактериальной терапии и назначен антибиотик резерва (имипинем/циластатин «Тиенам»). При осмотре смежных специалистов хирургом выявлена анальная трещина, оториноларингологом – кандидоз ротовой полости. Рекомендован флуконазол 150 мг.

В лабораторном статусе сохранялись лейкопения, агранулоцитоз, снижение уровня альбумина. Маркеры вирусных гепатитов, исследование на антитела ВИЧ, микроосадочная реакция – отрицательные.

Состояние пациентки оставалось тяжёлым, продолжались эпизоды повышения температуры тела до 39 °С, появилось вздутие живота, болезненность при пальпации во всех отделах. Было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и выявлены признаки гепатоспленомегалии, малый гидроперитонеум, забрюшинная лимфаденопатия. По рекомендации гинеколога проведена пункция заднего свода влагалища, получено 20 мл прозрачной светло-желтой жидкости, без запаха.

Через 10 дней у пациентки снова появились боли в животе неопределенной локализации. Повторно проведено компьютерное сканирование брюшной и грудной полостей, выявлена отрицательная динамика: в легких картина, соответствующая саркоидозу 2–3 ст. и атипичной пневмонии, левосторонний гидроторакс, гидроперикард, лимфаденопатия. В брюшной полости асцит, забрюшинная лимфаденопатия. Вызван торакальный хирург, предположивший наличие опухолевого процесса в левом лёгком, рекомендовавший определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентки после проведения биопсии патологического очага. В связи с ухудшением состояния переведена в отделение соматической

реанимации, где продолжили трансфузии эритроцитарной массы, альбумина, антибактериальную терапию с добавлением меропенема и преднизолона в дозе 60 мг/сутки.

Через 7 дней при проведении КТ лёгких и брюшной полости выявлена положительная динамика: уменьшились размеры пневманической инфильтрации, внутригрудных лимфоузлов. Вместе с тем сохранение очагов альвеолярной инфильтрации не позволяло исключить саркоидоза. Консилиум специалистов рекомендовал временно не проводить лапароскопию вследствие уменьшения размеров лимфоузлов. Взятые в динамике посевы крови и мочи были стерильны, прокальцитонинотест $\geq 0,5$. Пациентка проконсультирована зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, данных инфекционного заболевания на момент осмотра не выявлено. Рекомендовано дообследование. По результатам осмотра гинеколога в динамике выполнено магнитно-резонансное сканирование органов малого таза. Выявлена картина абсцедирования области заднего свода влагалища (Дугласова пространства). Повторно собранный консилиум специалистов решил провести повторную пункцию заднего свода, которая подтвердила наличие абсцесса. Эвакуировано 10 мл мутного содержимого с запахом.

Через 17 дней с момента госпитализации проведено лапароскопическое исследование брюшной полости, показавшее наличие инфильтрата с вовлечением малого сальника, илеоцекального угла, слепой и сигмовидной кишки, перфорацию слепой кишки, абсцесс малого таза, гнойный параколит. Проведена резекция илеоцекального угла, санация брюшной полости, после чего было высказано предположение о наличии у пациентки болезни Крона.

В динамике выявлено снижение количества лейкоцитов, гранулоцитов. В биохимическом анализе – уменьшение количества общего белка до 46 г/л, альбумина – до 29 г/л, увеличение уровней креатинина и мочевины, не выходящие за пределы нормы. Остальные параметры без изменений. В динамике уровень С-реактивного белка увеличился со 163 до 300 мг/л. Общий анализ мочи, коагулограмма – без патологии исходно и в динамике. В последнем анализе мочи белок – 0,5 г/л. Анализ крови на LE-клетки отриц. Уровни АСЛ-0–90 ме/мл, Ревмо-фактор – 6 ме/мл. Прокальцитонинотест (в динамике) – более 10 нг/мл.

Иммуноферментные исследования на цитомегаловирус: AtCMV IgM – 0,148 (отрицательный), AtCMV IgG – 19,105 (положительный), CMV IgG-авидность – 57,3 (высокоавидные), на вирус Эпштейн-Барра: ВЭБ VCA IgM – 0,122 (отрицатель-

ный), ВЭБ EA IgG – 0,134 (отрицательный), ВЭБ NA IgG – 0,713 (отрицательный). Молекулярно-генетические исследования: ДНК CMV – отриц., грипп АН1N – отриц., грипп А – отриц., грипп В – отриц., ДНК *Legionella pneumophila* – отриц. Анализ крови на малярию, сальмонеллезный комплекс, псевдотуберкулез, кровь на РПГА отрицательные.

Анализ костного мозга: костный мозг крайне беден клеточными элементами. Анализ спинномозговой жидкости: общий белок – 0,67 г/л, глюкоза – 3,6 ммоль/л, хлориды – 129,0 ммоль/л, бесцветная, прозрачная полная, цитоз 4,8×10⁶/л. Нативно: эпит. плоск 0–2-3 в п/зр., лейкоциты 0–0-1 в п/зр., эрит. свеж 0–1-1 в п/зр.

Состояние пациентки оставалось очень тяжёлым, прогрессивно ухудшалось и через 20 дней с момента поступления из-за нарастания явлений сердечно-сосудистой недостаточности наступила смерть.

Установлен окончательный посмертный диагноз. Основной – «Перфорация слепой кишки. Абсцесс Дугласового пространства. Гнойный правосторонний параколит». Фоновый – «Болезнь Крона с поражением восходящего отдела ободочной кишки. Лимфопролиферативное заболевание». Осложнения – «Сепсис. Двусторонняя септическая пневмония. Полиорганная недостаточность».

По результатам аутопсии выставлен патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание – «Болезнь Крона в активной стадии с поражением слепой, восходящей ободочной и подвздошной кишки».

Осложнения – «Сепсис. Лейкемоидная реакция лимфоцитарного типа, истощение костного мозга, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия средостения, лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Анемия. Перфорация слепой кишки. Операция – резекция илеоцекального угла, санация брюшной полости. Двусторонняя сливная полисегментарная пневмония, фибринозная с геморрагическим компонентом».

Следовательно, у пациентки имело место атипичное острое течение заболевания, так как анамнез исчислялся несколькими неделями и при аутопсии не было получено данных хронического течения болезни. Нельзя исключить

и тот факт, что беременность могла стать провоцирующим фактором развития патологического процесса.

Обращает на себя внимание наличие изменений со стороны периферической крови, таких как лейкопения, агранулоцитоз, что также не является типичным для болезни Крона, и привело к угнетению иммунитета. На этом фоне развилась тяжёлая двусторонняя полисегментарная пневмония, резистентная к массивной антибактериальной терапии. Боли в животе появились через 10 дней с момента госпитализации и носили неопределённый характер. Тяжесть состояния не позволила сразу провести лапароскопию для уточнения диагноза. Вскрытие абсцесса через 17 дней не привело к улучшению состояния пациентки. Поздняя диагностика данного состояния не повлияла на течение и исход заболевания, так как по сути больная получала лечение в полном объёме с первых дней пребывания в стационаре, но выраженный иммунодефицит привел к развитию тяжёлой пневмонии, сепсиса и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности, повлёкшей за собой смерть пациентки.

Таким образом, в представленном клиническом случае продемонстрировано тяжёлое атипичное молниеносное течение болезни Крона, установленной после смерти пациентки. Больная была госпитализирована в стационар с диагнозом «Лихорадка неясного генеза», при котором дифференциальная диагностика является одной из самых сложных в клинической практике. Обращает на себя внимание нетипичная картина проявлений и данных лабораторно-инструментальных исследований, быстрое развитие осложнений, что и послужило причиной скорой смерти. Приведение примера из нашей практики может оказаться полезным врачам разного профиля и дополнить их знания о данной патологии. Однако наши наблюдения показывают, что верификация этого заболевания, даже при использовании современных методов диагностики, может иметь определённые сложности и нередко устанавливается посмертно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. Correction: ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1101. DOI: 10.1038/s41395-018-0120-x. Erratum for: *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055
3. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуцких Е.Ю., и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445-463. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
4. Axelrad JE, Joelson A, Green PHR, Lawlor G, Lichtiger S, Cadwell

- K, et al. Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(10):1530-1539. DOI: 10.1038/s41395-018-0211-8
5. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8-38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
7. Gece KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(9):1381-92. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306709
8. Irwin JR, Ferguson E, Simms LA, Hanigan K, Doecke JD, Langguth D, et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):503-517. DOI: 10.1007/s10620-018-5357-0
9. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, Gao Q, Peng YN, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3526460. DOI: 10.1155/2017/3526460
10. Воробьев Г.И., Орлова Л.П., Самсонова Т.В., Капуллер Л.Л., Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Возможности ультразвукового исследования в диагностике болезни Крона. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2010;(1):29-36. eLIBRARY ID: 15244640
11. Самсонова Т.В., Орлова Л.П. Ультразвуковая семиотика болезни Крона тонкой кишки. *Колопроктология*. 2014;1(47):60-68.
12. Lu C, Merrill C, Medellin A, Novak K, Wilson SR. Bowel Ultrasound State of the Art: Grayscale and Doppler Ultrasound, Contrast Enhancement, and Elastography in Crohn Disease. *J Ultrasound Med*. 2019;38(2):271-288. DOI: 10.1002/jum.14920
13. Poza-Cordón J, Ripollés-González T. Utility of abdominal ultrasonography in the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(6):395-408. PMID: 25361450.
14. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):461-472. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001023. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):E25. Corrected and republished in: *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):E26-E37. PMID: 28146003.
15. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5
16. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(4):394-409. DOI: 10.1111/apt.14852
17. Полетова А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., Варданян А.В. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии Адалimumабом и азатиоприном при болезни Крона. *Колопроктология*. 2018;2(64):73-77. eLIBRARY ID: 35085434
18. Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В., Байкова О.А., Топольская Н.В. Клинический случай трудной диагностики болезни Крона. *Альманах клинической медицины*. 2014;33:81-84. eLIBRARY ID: 22480373
19. Григорьева Г.А., Мешалкин Н.Ю. О трудностях диагностики болезни Крона в клинических примерах. *Фарматека*. 2012;(2):60-64. eLIBRARY ID: 17635334
20. Фадеева Н.А., Князев О.В., Данилов М.А., Хомерики С.Г., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., и др. Клинический случай осложненного течения болезни Крона. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):62-68. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-62-68.

Информация об авторах

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

Породенко Наталья Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-8175-0537, e-mail: nporodenko@mail.ru

Звягинцева Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Сиротенко Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. e-mail: sirotenko1977@mail.ru

Запеева Валентина Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. e-mail: valiazapjevina@mail.ru

Брагина Александра Николаевна, заведующая терапевтическим отделением №2, ГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи г. Краснодара», Краснодар, Россия

Information about the authors

Vitaliy V. Skibitskiy, Dr. Sci. (Med), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru

Natalya V. Porodenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-8175-0537, e-mail: nporodenko@mail.ru

Ulia G. Zvyaginceva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Dmitriy V. Sirotenko, Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: sirotenko1977@mail.ru.

Valentina V. Zapevina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: valiazapjevina@mail.ru

Aleksandra N. Bragina, Clinical Emergency Hospital; Krasnodar, Russia

Поступила/ Received: 04.10.2021

Принята в печать/ Accepted: 12.10.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-91-95

РЕДКАЯ АНОМАЛИЯ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК – L-ОБРАЗНОЕ СРАЩЕНИЕ

М.М. Батюшин, И.М. Блинов, Н.Б. Бондаренко, Е.Д. Стефанова, А.М. Батюшина

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

В рамках публикации рассмотрено L-образное сращение почек (подковообразное), относящееся к категории асимметричных сращений. Представленный клинический случай является крайне редкой формой врождённой аномалии сращения почек, демонстрирующий сложности верификации правильного диагноза. Представлены результаты томографического исследования, зафиксировавшие, помимо сращения почек, признаки дисплазии левого мочеточника (стриктуры) и признаки артериального сосудистого русла (аберрантная артерия верхней части L-образной подковы).

Ключевые слова: L-образная подкова, врождённая аномалия в виде сращения

Для цитирования: Батюшин М.М., Блинов И.М., Бондаренко Н.Б., Стефанова Е.Д., Батюшина А.М. Редкая аномалия развития почек – L-образное сращение. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4): 91–95. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-91-95

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

RARE ANOMALY OF KIDNEY DEVELOPMENT – L-SHAPED FUSION

М.М. Batiushin, I.M. Blinov, N.B. Bondarenko, E.D. Stephanova, A.M. Batiushina

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

Within the framework of the publication, an L-shaped fusion of the kidneys (horseshoe-shaped) is considered, referring to the category of asymmetric fusion. The presented clinical case is an extremely rare form of congenital anomaly of renal fusion, demonstrating the difficulty of verifying the correct diagnosis. The article presents the results of a tomographic study, which, in addition to enlargement of the kidneys, recorded signs of dysplasia of the left ureter (stricture) and signs of an arterial vascular bed (aberrant artery of the upper part of the L-shaped horseshoe).

Keywords: L-shaped horseshoe, congenital fusion anomaly

For citation: Batiushin M.M., Blinov I.M., Bondarenko N.B., Stephanova E.D., Batiushina A.M. Rare anomaly of kidney development – L-shaped fusion. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):91-95. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-91-95

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

Вступление

Подковообразные почки являются распространенным дефектом слияния почек и встречаются с частотой 0,25% в популяции [1]. Подковообразными сращениями признаются сращения при наличии двух функционирующих почек, сращённых вместе, имеющих два мочеточника, впадающих раздельно в мочевой пузырь. Перешеек, соединяющий две почки, может располагаться в верхней, средней или нижней части сращения, возможны также асимметричные сращения. В отличие от сим-

метричного U-, П- или H-образного сращения, крайне редко наблюдаются такие асимметричные сращения, как I-, L- или Г-образные сращения (рис. 1).

Сращение почек происходит между четвёртой и шестой неделями внутриутробного развития. Клинически данная аномалия развития может долгое время себя никак не проявлять. Основными проблемами могут явиться явления обструкции мочевых путей за счёт пережатия в области верхней трети мочеточников или стриктуры в данной зоне, рецидивирую-



Рисунок 1. Варианты симметричных и асимметричных сращений почек [2]



Рисунок 2. Верхняя (слева) и нижняя (справа) части L-образной подковы, соответствующие правой и левой почкам

щие инфекции мочевых путей, артериальная гипертензия и мочекаменная болезнь [3]. Причинами всех этих патологических процессов являются, с одной стороны, нарушения уродинамики, с другой – сосудистые дисплазии, касающиеся как почечных артерий, так и их ветвей.

Описание клинического случая

Представляем вашему вниманию клинический случай L-образной подковы (L-образного сращения), являющийся крайне редким наблюдением как среди подковообразных сращений в целом, так и среди асимметричных сращений в частности.

Больная П., 21 года, потупила в нефрологическое отделение клиники РостГМУ с жалобами на общую слабость, утомляемость, учащенное, болезненное мочеиспускание, ноющие тупые боли в поясничной области справа,

легкую отечность лица и стоп. Считала себя больной с 2020 г., когда во время планового осмотра, по данным ультразвукового исследования, была предположена аплазия левой почки. В последующем дообследование не выполнялось, нефрологом, урологом больная не консультирована. В течение последних трёх недель стала отмечать ухудшение состояния в виде появления болей в надлобковой области, учащенного, болезненного мочеиспускания, повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Самостоятельно приняла фосфомицин с незначительным последующим эффектом. В течение последней недели отмечалось ухудшение состояния в виде появления болей в правой поясничной области, сохранение субфебрилитета в связи с чем начала прием фуразида с последующей положительной динамикой в виде уменьшения болей, купирования дизурических расстройств. Несколько дней назад отметила возобновление болей

На рис. 3 также представлены конкременты нижней части L-образной подковы.

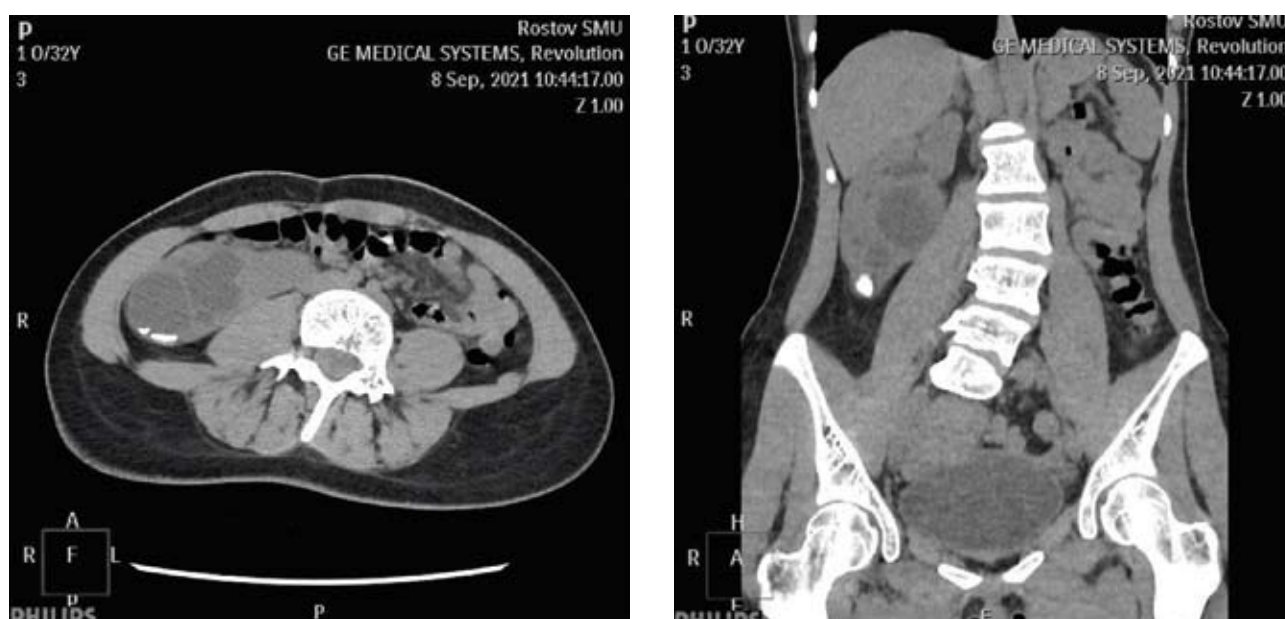


Рисунок 3. Конкременты нижней части L-образной подковы (левой почки) в сагиттальном (слева) и фронтальном (справа) срезах

в поясничной области, дискомфорта при мочеиспускании, появление отека лица, стоп, в связи с чем была госпитализирована в нефрологическое отделение.

В декабре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию и спустя полгода была вакцинирована по поводу этой инфекции. Больная имеет с детства врожденное S-образное искривление поясничного отдела позвоночника 2–3 степени. Левосторонний реберный гребус. При объективном обследовании почки пальпаторно определить не удалось, отмечалась только умеренная болезненность при пальпации справа.

При проведении лабораторного обследования у больной была отмечена сохранность почечной функции (креатинин – 77 мкмоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 96 мл/мин), признаки инфекции мочевых путей (лейкоцитурия до 100 клеток в поле зрения). Результаты посева мочи были отрицательными, что вероятно, объясняется двумя предшествующими курсами антибактериальной терапии. У больной не отмечалось повышение артериального давления. При проведении ультразвукового исследования левую почку визуализировать не удалось, при этом выявлена пиелозктазия справа, признаки небольшого конкремента правой почки. Учитывая необходимость выявления причины пиелозктазии, уточнения наличия и состояния левой почки, больной

была проведена спиральная компьютерная томография с контрастированием.

Определялась гидронефротическая трансформация полостной системы в горизонтально расположенной нижней части L-образной подковы (левой почки). Размеры её лоханки – 60×45 мм, чашек – 30×29 мм; толщина паренхимы истончена до 3 мм; в чашках единичные конкременты размерами 10×3 мм, плотность – до 960 HU (рис. 2).

Лоханка верхней части составила 27×13 мм. В верхнем сегменте верхней части почки визуализировано подкапсульное образование жидкостной плотности размерами 5 мм, не повышающее плотность при контрастировании.

Следует отметить, что выделительная функция верхней части L-образной подковы была сохранена и своевременна. Напротив, функция нижней части L-образной подковы снижена, отмечалось тугое контрастирование полостной системы и мочеточника, которое было получено в отсроченную фазу.

Оба мочеточника имели атипичный ход. Верхняя треть мочеточника верхней половины почки проходила по наружной и передней поверхности нижней части почки, его средняя и нижняя трети были расположены латерально, мочеточник попадал в мочевой пузырь в правом углу Лъетодова треугольника.

Мочеточник нижней части почки также был расположен по передней поверхности

На рис. 4 представлена компьютерная реконструкция вида L-образной подковы

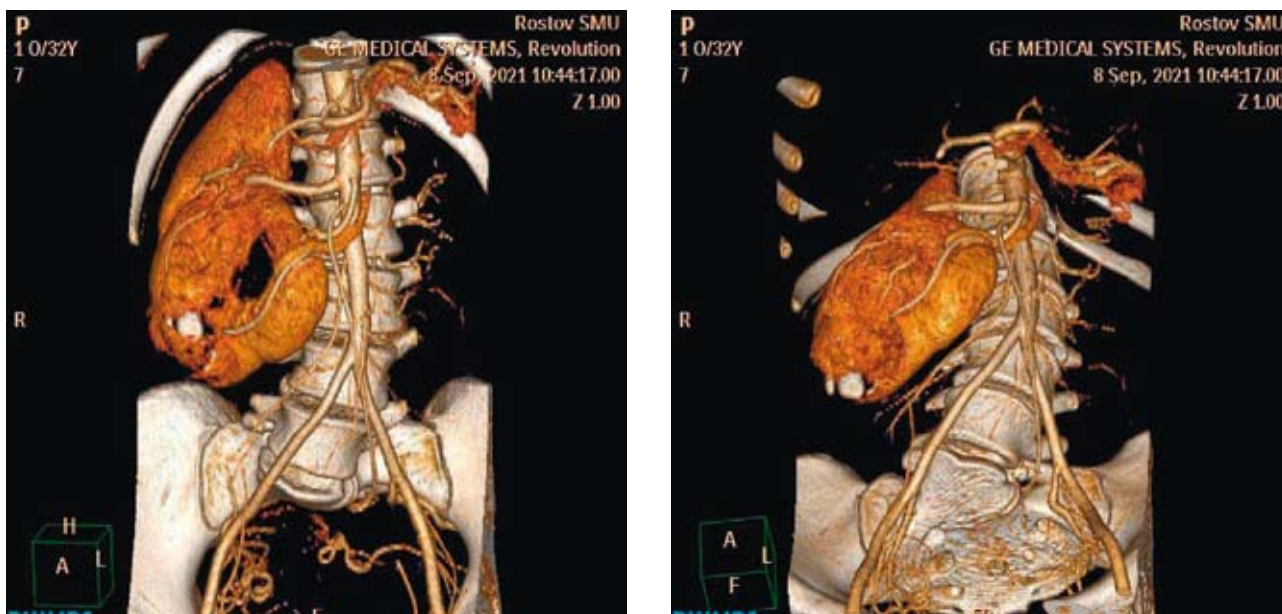


Рисунок 4. Компьютерная реконструкция СКТ-картины с контрастным усилением, сагиттальные виды: прямой (слева), наклонный относительно вертикальной оси (справа)

сти и имел сужение в области лоханочно-мочеточникового сегмента, на уровне тела позвонка L5, далее мочеточник отклонялся влево и впадал в левый угол Льецова треугольника мочевого пузыря. Именно это обстоятельство является аргументом в пользу рассмотрения нижней части L-образной подковы в качестве левой почки. В противном случае при впадении обоих мочеточников в правый угол Льецова мочеточника данная аномалия рассматривалась бы как полное удвоение и сращение правой почки и атрезия/агенезия левой почки.

Видно, что обе части подковы имеют свою почечную артерию, причём, левая отходит от передней поверхности аорты, верхняя часть имеет дополнительное кровоснабжение в виде aberrантной артерии, отходящей от верхней чревной артерии.

Клиническими проявлениями L-образной подковы у больной стали рецидивирующая инфекция мочевых путей и мочекаменная болезнь, обусловленные нарушениями уродинамики с нижней её части. Гипертензионный синдром отсутствует, но вероятность его развития в дальнейшем высокая. Это объясняется, с одной стороны, наличием aberrантной артерии, которая в ходе своего паренхиматозного ветвления нередко имеет признаки дисплазии и стеноза; с другой стороны, наличием обструктивного типа уродинамики в нижней части, что нередко провоцирует развитие как

вазоконстрикционных процессов в почке, так и процессов тубулоинтерстициального фиброза с развитием ренопаренхиматозной формы артериальной гипертензии.

В перспективе обычно ведение таких пациентов заключается в консервативной терапии, а при прогрессировании гидронефротической трансформации возможно выполнение пластики стриктуры мочеточника, а также удаление конкрементов. В редких случаях производят резекцию части подковы, подверженную гидронефротической трансформации, явлениям пионефроза.

Заключение

Представленный клинический случай является крайне редкой формой врождённой аномалии сращения почек, демонстрирующий сложности верификации правильного диагноза. Представлены результаты томографического исследования, зафиксировавшие помимо сращения почек признаки дисплазии левого мочеточника (стриктуры) и признаки артериального сосудистого русла (aberrантная артерия верхней части L-образной подковы).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schiappacasse G., Aguirre J., Soffia P., Silva C.S., Zilleruelo N. CT findings of the main pathological conditions associated with horseshoe kidneys. *Br J Radiol.* 2015;88(1045):20140456. DOI: 10.1259/bjr.20140456.
2. Батюшин М.М., Повилайтите П.Е. *Клиническая нефрология. Руководство.* Элиста: Джангар; 2009.
3. Cascio S, Sweeney B, Granata C, Piaggio G, Jasonni V, Puri P. Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction in children with horseshoe kidney: treatment and outcome. *J Urol.* 2002;167(6):2566-8. PMID: 11992090.

Информация об авторах

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

Блинов Игорь Михайлович, заведующий отделением компьютерной томографии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: el.stefanova2015@yandex.ru

Бондаренко Николай Борисович, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Стефанова Елизавета Дмитриевна, студентка 5 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: el.stefanova2015@yandex.ru

Батюшина Алла Михайловна, студентка 2 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: alla.batyushina@mail.ru

Information about the authors

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

Igor M. Blinov, Head of the Department of Computed Tomography, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: el.stefanova2015@yandex.ru

Nikolay B. Bondarenko, Nephrologist of the Nephrological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com

Elizaveta D. Stefanova, 5th year student of the Faculty of Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: el.stefanova2015@yandex.ru

Alla M. Batyushina, 2nd year student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alla.batyushina@mail.ru

Получено / Received: 18.10.2021

Принято к печати / Accepted: 01.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-96-100

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ, ВЫЗВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕМ УВЛАЖНИТЕЛЯ ВОЗДУХА

Н.А. Кароли¹, В.Е. Харламов¹, О.Т. Зарманбетова²

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

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратова, Саратов, Россия

Синдром Humidifier lung – это редкий фенотип гиперчувствительного пневмонита (ГП), вызываемый вдыханием паров загрязненных климатических приборов, таких как увлажнитель воздуха и кондиционер. Так как описанный синдром редко встречается в РФ, практикующий врач должен проявлять настороженность в отношении данной патологии, тщательно собирать анамнез у пациента, а также проводить дифференциальную диагностику с поражениями лёгких аутоиммунного, лекарственного, инфекционного генеза. Терапия ГП включает в себя исключение контакта с этиологическим фактором и назначение системной гормональной терапии.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, увлажнитель воздуха

Для цитирования: Кароли Н. А., Харламов В. Е., Зарманбетова О. Т. Интерстициальное поражение лёгких, вызванное применением увлажнителя воздуха. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(4):96-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-96-100

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

CLINICAL OBSERVATION OF INTERSTITIAL LUNG INJURY CAUSED BY THE USE OF HUMIDIFIER

N.A. Karoli¹, V.E. Kharlamov¹, O.T. Zarmanbetova²

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

²Clinical Hospital" Russian Railways-Medicine of the city of Saratov, Saratov, Russia

Humidifier lung syndrome is a rare phenotype of hypersensitive pneumonitis (HP) caused by inhalation of fumes from contaminated climate appliances such as a humidifier and air conditioner. Since the described syndrome is rarely found in the Russian Federation, the practitioner should be wary of this pathology, carefully collect an anamnesis from the patient, and also carry out differential diagnostics with lung lesions of autoimmune, drug, infectious genesis. HP therapy includes exclusion of contact with the etiological factor and the appointment of systemic hormonal therapy.

Keywords: hypersensitive pneumonitis, humidifier

For citation: Karoli N. A., Kharlamov V. E., Zarmanbetova O. T. Clinical observation of interstitial lung injury caused by the use of humidifier. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(4):96-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-96-100

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

Введение

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – не-IgE-опосредованное воспалительное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), вызванное ингаляционным воздействием различных антигенов, встречающихся как в профессиональных, так и в домашних условиях [1]. В настоящее время отсутствует общепринятое определение этой патологии, так как международные экспертные группы не достигли консенсуса в данном вопросе. Сегодня в англоязычной литературе для обозначения

заболевания используется термин «гиперчувствительный пневмонит», который заменил широко распространенное ранее название «экзогенный аллергический альвеолит». Клиническая картина и течение ГП весьма вариабельны и зависят от таких факторов, как природа «виновного» антигена, интенсивность и длительность экспозиции с антигеном, а также особенностей иммунного ответа пациента. В 60% случаев не удаётся установить этиологический фактор и его источник, несмотря на тщательный сбор анамнеза. Это обстоятельство вызвало предположение о существовании возмож-

ного эндогенного идиопатического процесса как причины болезни [2]. Патогенетически заболевание представляет собой диффузный гранулематозный воспалительный процесс альвеол и интерстициальной ткани лёгких, развивающийся под влиянием интенсивной и продолжительной ингаляции органических и неорганических антигенов [1, 2].

Длительное время ГП считался редким заболеванием, но в результате совершенствования диагностических технологий и эпидемиологических исследований оказалось, что ГП является одним из наиболее частых ИЗЛ после саркоидоза и идиопатического легочного фиброза. Согласно данным отечественных авторов, в структуре ИЗЛ на долю ГП приходится 10,2%, а по результатам зарубежных исследований – 6,6–15,1%. В настоящее время считается, что ГП в структуре респираторной патологии занимает около 3%. Точных эпидемиологических данных о распространённости и заболеваемости ГП, как и других ИЗЛ, в Российской Федерации нет, а сведения по отдельным регионам различаются. Определенную сложность представляет отсутствие в медицинском сообществе единых и унифицированных подходов к диагностике этих заболеваний, а также недостаточная осведомлённость специалистов по данной проблеме [1–3].

В настоящее время ГП в зависимости от длительности симптомов классифицируется как острый (длительность симптомов до 6 месяцев) и хронический (длительность симптомов более 6 месяцев) [1, 2]. Однако такое подразделение является условным, так как во многих исследованиях было трудно установить чёткие границы между этими вариантами заболевания, а также связь клинического течения с исходом. Поскольку наличие рентгенологических или гистопатологических признаков фиброза является основным определяющим фактором прогноза, было рекомендовано классифицировать ГП как фибротический (включающий сочетание воспалительного и фибротического процессов или только последнего), либо как нефибротический (то есть включающий только воспалительный процесс) подтипы, учитывая большую клиническую пользу этой стратификации [1–3]. Некоторые пациенты могут иметь смешанные варианты, в таких случаях установление подтипа ГП определяется преобладанием признаков воспаления или фиброза [1–3].

К настоящему времени описано более 200 антигенов, способных быть причиной развития ГП [1–3]. Известны три основные группы причинных антигенов: 1) микроорганизмы (бактерии, термofileльные актиномицеты, грибы, простейшие) и продукты их жизнедеятельности (эндотоксины, белки, глико- и липопротеиды, полисахариды, ферменты); 2) биологически активные субстанции жи-

вотного (сывороточные белки, шерсть животных, перья птиц и др.) и растительного происхождения (опилки деревьев, заплесневелая солома, экстракты кофейных зерен); 3) низкомолекулярные соединения (тяжелые металлы и их соли, диизоцианат толуола, тримелитиковый ангидрид и др.), а также многие лекарственные препараты (антибиотики, нитрофураны, антиметаболиты, ферменты, гормоны и др.). Существенная доля ГП принадлежит профессиональным заболеваниям, так как источником антигенов являются факторы внешней среды на рабочем месте («лёгкое фермера», субероз, «лёгкое работников саун», «лёгкое краснодеревщиков» и др.). Другой важной составляющей всех причин ГП является домашняя среда пациентов, то есть источником «виновных» антигенов являются жилые помещения. Сегодня заслуживает внимания проблема развития ГП у лиц, использующих увлажнители воздуха и кондиционеры (синдром Humidifier lung), которыми часто пользуются современные люди в повседневной жизни.

Синдром Humidifier lung – это редкий фенотип ГП, вызываемый вдыханием паров загрязнённых климатических приборов, таких как увлажнитель воздуха и кондиционер [4]. В зарубежной литературе описаны случаи такого заболевания, бактериальные и грибковые возбудители которого образуют колонии в воде и на стенках этих приборов [5–6]. Также имеются сообщения о патогенном воздействии эндотоксинов микроорганизмов на лёгочную ткань [7]. Описаны случаи массового заболевания этим синдромом 26 из 50 офисных работников, у которых в рабочем помещении находились увлажнители воздуха. Этот фенотип ГП отличается от других более быстрым прогрессированием, нечастым развитием гранулём, высокими значениями соотношения клеток CD4⁺ к CD8⁺ в бронхоальвеолярном лаваже и низкими показателями сывороточного гликопротеина KL-6 (Krebs von den Lungen-6 mucin) [16].

В связи с редкой встречаемостью этого синдрома в нашей стране в целях повышения осведомлённости практикующих врачей по данной патологии приводим собственное клиническое наблюдение и тактику ведения пациента.

Описание клинического случая

Пациент Г., 63 лет, поступил 10.01.2020 г. в терапевтическое отделение ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Саратова с жалобами на экспираторную одышку, чувство заложенности в грудной клетке, кашель с отделением мокроты, общую слабость, субфебрилитет.

Из анамнеза заболевания известно, что жалобы стали беспокоить пациента с сентября

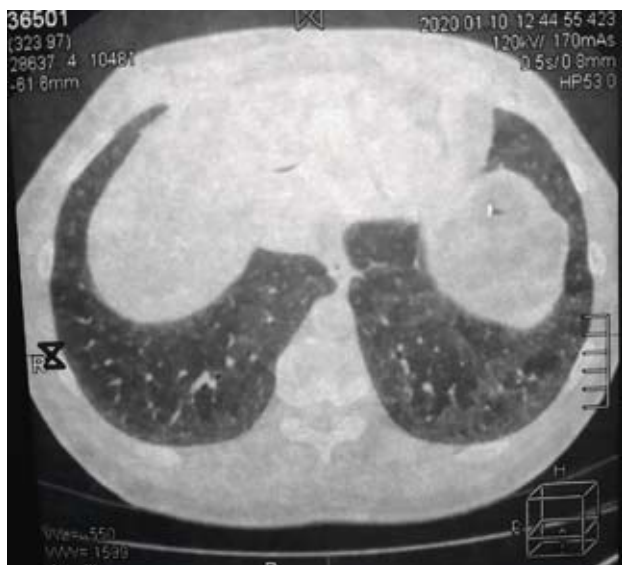


Рисунок 1. Компьютерная томография ОГК, январь 2020 г.
Figure 1. Computed tomography sections of the chest, Jan. 2020.

2019 года, однако он не обращался за медицинской помощью. В декабре 2019 г. больной обратился в поликлинику, где была выполнена рентгенография органов грудной клетки, по результатам которой видимой патологии отмечено не было. Была назначена антибактериальная терапия без явного клинического эффекта. Пациент был госпитализирован 27.12.2020 г. в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Саратова» для обследования и лечения. При поступлении в лёгких выслушивалось жёсткое дыхание; двухсторонняя крепитация в нижних отделах. Отмечалось повышение неспецифических воспалительных маркеров (СОЭ – 30 мм/ч, СРБ – 32 мг/л). При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) и спирометрии патологии выявлено не было. Была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном, кларитромицином в стандартных дозах. Был выписан с улучшением. Спустя три дня после выписки, находясь дома, больной почувствовал ухудшение самочувствия (у него вновь возобновились ранее описанные симптомы), в связи с чем был повторно госпитализирован для обследования и лечения.

Из анамнеза жизни известно, что мужчина в прошлом работал водителем локомотива, в настоящее время – неработающий пенсионер. Курил в течение 10 лет по 1 пачке в день (индекс курения – 10 пачка/лет), не курит около 30 лет. Семейный анамнез по заболеваниям органов дыхания и аллергологический анамнез не отягощен. В детстве часто болел простудными заболеваниями. Из сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия,

язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения.

При аускультации лёгких выслушивалось жёсткое дыхание (вдох/выдох=1:1), двухсторонняя крепитация в нижних отделах; ЧДД – 18 в мин., SaO_2 97%, ЧСС – 70 ударов в мин., АД – 120 и 80 мм рт. ст., температура тела – 37,2 °С. При осмотре других органов патологии выявлено не было.

При проведении лабораторно-инструментального обследования было отмечено повышение СРБ (43,9 мг/л) и СОЭ (30 мм/ч), другие показатели крови без изменений. Общий анализ мокроты без особенностей. По данным бронхоскопии, картина двухстороннего эндобронхита. При проведении спирометрии нарушений функции внешнего дыхания выявлено не было. Для выявления рестриктивных нарушений и нарушения диффузионной способности лёгких пациенту было показано выполнение бодиплетизмографии. Однако по техническим причинам выполнена она не была.

Была выполнена компьютерная томография (КТ) лёгких (рис. 1), по данным которой в нижних долях лёгких (в большей степени слева) и субплеврально в верхней доле левого лёгкого определялись неравномерные зоны уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» с наличием немногочисленных центральнобулярных очагов.

В связи с выявленными изменениями лёгочной ткани на КТ был выполнен дифференциально-диагностический поиск между лекарственными, лучевыми поражениями лёгких и ревматическими заболеваниями.



Рисунок 2. Компьютерная томография ОГК, март 2020 г.
Figure 2. Computed tomography sections of the chest, Mar. 2020.

При обследовании данных о ВИЧ, туберкулёзе, аутоиммунных заболеваниях, неопластических процессах не получено. Лекарственный анамнез был без особенностей. Но во время более подробного сбора данных о жилищно-бытовых условиях выяснилось, что пациент в течение 4-х лет разводил дома орхидеи и за год до госпитализации приобрёл ультразвуковой увлажнитель воздуха, в котором один раз в неделю проводил замену воды и очистку внутренних поверхностей от загрязнений. В связи с этим была предположена взаимосвязь между контактом больного с увлажнителем воздуха и интерстициальными изменениями в лёгких. Ввиду отсутствия возможности осуществить забор крови на IgG был проведён посев материала из увлажнителя воздуха и выявлен массивный рост *Bacillus cereus*. На основании данных анамнеза, результатов лабораторно-рентгенологического обследования, бактериологического исследования пациенту поставлен диагноз: «гиперчувствительный пневмонит, острое течение».

Пациенту было рекомендовано исключить контакт с увлажнителем воздуха и кондиционером. В качестве медикаментозной терапии назначен внутрь метилпреднизолон в дозе 24 мг в сутки с последующим выполнением контрольной КТ ОГК в динамике. С целью гастропротекции был рекомендован приём ингибитора протонной помпы течение всего периода гормональной терапии (омепразол в суточной дозе 40 мг), учитывая осложнённый анамнез по язвенной болезни 12-перстной кишки.

Во время повторной плановой госпитализации в марте 2020 г. пациент отметил улучшение состояния на фоне назначенной терапии и освобождения квартиры от увлажнителя воздуха. Показатели СОЭ и СРБ находились в пределах нормы. Нарушений функций внешнего дыхания не обнаружено. Была проведена коррекция терапии в виде постепенного снижения дозы метилпреднизолона вплоть до полной его отмены. На контрольной КТ ОГК в сравнении с предыдущим исследованием в январе 2020 г. отмечалась положительная динамика: выявлено значительно уменьшение зон «матового стекла» и исчезновение очаговых поражений лёгочной ткани (рис. 2).

На момент плановой госпитализации в ноябре 2020 г. пациент жалоб не предъявлял, приём метилпреднизолона был отменён. Воспалительные маркеры в крови в пределах нормы. Не обнаружено нарушений функции внешнего дыхания. На повторной КТ ОГК ранее описанные изменения отсутствовали.

Было рекомендовано диспансерное наблюдение терапевта, пульмонолога; проведение через месяц контроля общего анализа крови, СРБ, а также контрольной КТ ОГК через 12 месяцев.

Заключение

Особенностью данного клинического случая является тот факт, что синдром Humidifier lung представляет редкость в РФ и Европе по сравнению со странами Корейского полуострова и Японией, где увлажнители воздуха

пользуются высокой популярностью среди населения. Также в отечественной литературе отсутствует описание случаев развития ГП у лиц, использующих увлажнители воздуха или кондиционеры. Как и при других ИЗЛ, у этих больных наблюдаются широкий спектр клинических и рентгенологических проявлений, которые могут имитировать другие заболевания лёгких. У пациентов с сохраняющимися или рецидивирующими респираторными симптомами следует исключать не только

инфекционную, но и аллергическую, лекарственную или аутоиммунную патологии. Практикующий врач должен проявлять настойчивость в отношении ИЗЛ, в частности ГП, тщательно собирать анамнез у пациента. Лечение ГП заключается в исключении контакта с этиологическим фактором и назначении глюкокортикоидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология*. 2021;31(1):83-94. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-1-128.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):150-151. PMID: 32706311; PMCID: PMC7397797.
3. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):680-689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
4. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):237-50; quiz follow 250. PMID: 26310038.
5. Ando A, Hagiya H, Nada T, Kimura K, Waseda K, Rai K, et al. Hypersensitivity Pneumonitis Caused by a Home Ultrasonic Humidifier Contaminated with *Candida guilliermondii*. *Intern Med*. 2017;56(22):3109-3112. DOI: 10.2169/internalmedicine.9055-17.
6. Utsugi H, Usui Y, Nishihara F, Kanazawa M, Nagata M. Mycobacterium gordonae-induced humidifier lung. *BMC Pulm Med*. 2015;15:108. DOI: 10.1186/s12890-015-0107-y.
7. Sakamoto S, Furukawa M, Shimizu H, Sekiya M, Miyoshi S, Nakamura Y, et al. Clinical and radiological characteristics of ultrasonic humidifier lung and summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2020;174:106196. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106196.

Информация об авторах

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

Харламов Виктор Евгеньевич, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-8820-351X. E-mail: viktor-stone@yandex.ru

Зарманбетова Оьтебике Таймасхановна, врач-терапевт ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратова», Саратов, Россия. ORCID: 0000-0003-0201-7757. E-mail: o.umartova2013@yandex.ru

Information about the authors

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

Viktor E. Kharlamov, resident of the department of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-8820-351X. E-mail: viktor-stone@yandex.ru

Otebike T. Zarmanbetova, therapist, Clinical Hospital" Russian Railways-Medicine of the city of Saratov, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0003-0201-7757. E-mail: o.umartova2013@yandex.ru

Получено / Received: 02.11.2021

Принято к печати / Accepted: 22.11.2021

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-101-104

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА, L-АРГИНИНА И L-КАРНИТИНА ПРИ ПОСТКОВИДНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ У ЛИЦ С КИСТОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Балязина, А.Ю. Степанова, В.А. Балязин

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

В качестве введения в статью представлен небольшой обзор литературы, посвящённый проблеме клинических вариантов постковидного синдрома и, в частности, головным болям и болям в спине. Приведено 6 наблюдений с различными головными болями и 1 наблюдение с болями в спине у больных с кистозной трансформацией шишковидной железы после перенесённой верифицированной инфекции COVID-19. У всех больных до курса лечения выявлен дефицит мелатонина, L-аргинина и L-карнитина. После проведённой заместительной терапии болевой синдром был купирован в течение 10 дней у всех больных, а через месяц после начала лечения вернулись к референсным значениям нормы показатели мелатонина, L-аргинина и L-карнитина.

Ключевые слова: постковидный синдром, мелатонин, L-аргинин, L-карнитин

Для цитирования: Балязина Е.В., Степанова А.Ю., Балязин В.А. Опыт успешного применения мелатонина, L-аргинина и L-карнитина при постковидных болевых синдромах у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4): 101–104. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-101-104

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

THE EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF MELATONIN, L-ARGININE AND L-CARNITINE IN TREATMENT POST-COVID-19 PAIN SYNDROMES IN PERSONS WITH CYSTIC TRANSFORMATION OF THE PINEAL GLAND

E.V. Balyazina, A.Y. Stepanova, V.A. Balyazin

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

As an introduction, the article presents a small review of the literature devoted to the problem of clinical variants of post-ovoid syndrome and, in particular, headaches and back pain. There are 6 cases with various headaches and 1 case with back pain in patients with cystic transformation of the pineal gland after a verified COVID-19 infection. All patients were diagnosed with melatonin, L-arginine and L-carnitine deficiency before treatment. After the replacement therapy, the pain syndrome was stopped in all patients within 10 days, and a month after the start of treatment, the indicators of melatonin, L-arginine and L-carnitine returned to the reference values of the norm.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, melatonin, L-arginine, L-carnitine

For citation: Balyazina E.V., Stepanova A.Y., Balyazin V.A. The experience of successful use of melatonin, L-arginine and L-carnitine in treatment post-COVID-19 pain syndromes in persons with cystic transformation of the pineal gland. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4): 101–104. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-101-104

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

Введение

Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на жизнь и здоровье людей по всему миру. В ходе наблюдения за течением новой коронавирусной инфекции становится ясно, что клиническая картина заболевания весьма разнообразна – от бессимптомной инфекции до развития тяжёлого заболевания с летальным исходом. Однако ряд симптомов может сохраняться длительное время после острой фазы заболевания. Постковидный синдром в широком смысле подразумевает под собой симптомы поражения дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и опорно-двигательных систем, которые продолжают или развиваются после перенесённой инфекции COVID-19 и которые нельзя объяснить другим альтернативным диагнозом. Этот термин включает в себя продолжающийся симптоматический COVID-19 (период от 4 до 12 недель после заражения) и, собственно, постковидный синдром (период более 12 недель после первоначального инфицирования) [1]. Особенность постковидного синдрома заключается в том, что он развивается не только у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции, но и при лёгких вариантах COVID-19, в том числе у молодых людей, которым не требовалась госпитализация, респираторная поддержка, интенсивная терапия [2]. По литературным данным, заболеваемость постковидным синдромом составляет 10–35%, а у госпитализированных пациентов может достигать 85%. Отмечено, что постковидные симптомы у пациентов, которые не были госпитализированы, могут сохраняться более 4 недель после острой фазы заболевания, а у госпитализированных – восемь или более недель [3]. К возможным факторам развития постковидного синдрома можно отнести возраст больше 50 лет, наличие хронических заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение, состояние иммуносупрессии, психические расстройства), тяжесть острого периода коронавирусной инфекции [1].

К неврологическим проявлениям постковидного синдрома можно отнести болевые синдромы, хроническую усталость, снижение концентрации внимания и памяти, нарушение сна, потерю обоняния и вкуса. Также было выявлено, что COVID-19 может повышать риск развития таких неврологических заболеваний, как синдром Гийена-Барре, болезнь Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний [1]. Головная боль является не только самым частым симптомом острой фазы COVID-19, но и наиболее распространённым проявлением постковидного синдрома. Распространённость головной боли, согласно метаанализу, опубликованному в Европейском журнале неврологии, составила 8–15% в течение 6 месяцев после острой инфекции COVID-19

[4]. К основным типам постковидных цефалгий можно отнести эпизодическую или хроническую головную боль напряжения, компрессионную (от сдавления перикраниальных мышц, скальпа, мягких тканей средствами индивидуальной защиты), вторичную головную боль (при васкулите, тромбозе синусов и вен), головную боль вследствие активации тригеминovasкулярной системы. Нужно отметить, что при COVID-19 цефалгия может быть и впервые выявленной, и в виде нарастания частоты и интенсивности приступов уже имеющейся формы головной боли по сравнению с периодом до пандемии [5].

Патогенез неврологических постковидных нарушений ещё недостаточно изучен. К возможным механизмам развития нарушений можно отнести гипоксическое поражение вследствие дыхательной недостаточности, повреждение эндотелия, вызванное вирусной инвазией, воспалением, гиперкоагуляцией, хроническую гипервоспалительную реакцию иммунной системы, в том числе за счёт повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для цитокинов. Нейровоспаление может нарушать работу системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», изменять метаболизм нейромедиаторов, что приводит к активации микроглии, тем самым влияя на развитие структурных и функциональных изменений в головном мозге. Также вирус может напрямую инфицировать клетки нервной системы путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессируются в глиальных клетках, нейронах [1,6].

В последнее время широко исследуются метаболические изменения, которые могут повлиять на течение коронавирусной инфекции. Было выявлено, что у пациентов с COVID-19 значительно снижен уровень аргинина, донатора оксида азота, который необходим для восстановления эндотелия, поддержания иммунного гомеостаза, в том числе для активизации процессов пролиферации Т-лимфоцитов. Недостаток аргинина может являться одним из факторов долгосрочного неблагоприятного воздействия COVID-19 на здоровье [7, 8, 9, 10].

Учитывая гипоксическое поражение, развитие оксидативного стресса, гипервоспалительной реакции организма, исследуются возможности применения препаратов с антиоксидантными свойствами для реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Как известно, L-карнитин – аминокислотовидная молекула, основная роль которой заключается в транспортировке жирных кислот в митохондриальный матрикс, делая их доступными для бета-окисления и выработки энергии посредством цикла Кребса. По данным литературы, L-карнитин обладает антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, снижает экспрессию рецептора АПФ-2 на поверх-

ности клеток. Установлено, что у пожилых людей и у людей с хроническими заболеваниями (например, с ожирением, сахарным диабетом, гипертонической болезнью) определяется пониженный уровень L-карнитина в сыворотке крови по сравнению со здоровым населением. Исследователи предполагают, что именно поэтому вышеуказанные группы населения более склонны к хроническому воспалению, которое можно подавить путём добавления L-карнитина к терапии [11]. В свою очередь изменение уровня L-карнитина у пациентов с постковидным синдромом требует более детального изучения. Противовоспалительными, антиоксидантными и иммуностимулирующими свойствами обладает и мелатонин. В исследованиях было выявлено, что гормон эпифиза снижает уровень провоспалительных цитокинов, активирует антиоксидантные ферменты (например, супероксиддисмутазу), способен напрямую взаимодействовать со свободными радикалами, связывая их [12]. Также ученые предполагают, что инфекция COVID-19 может негативно влиять на путь синтеза мелатонина, что может быть плохим прогностическим фактором для течения заболевания [13].

Нами проведена оценка эффективности применения L-аргинина, L-карнитина и мелатонина в комплексной терапии пациентов с постковидными болевыми синдромами. Предлагаем анализ нескольких клинических наблюдений.

В клинике РостГМУ за период пандемии наблюдались 7 пациентов в возрасте от 32 до 50 лет с постковидными болевыми синдромами: 2 пациента с кластерной головной болью, 2 пациента с мигренозноподобной болью, 2 пациента с головной болью напряжения, 1 пациент с болью в спине. Достоверность COVID-19 была подтверждена сведениями в медицинской документации о положительных ПЦР-тестах в момент заболевания. Давность перенесенной коронавирусной инфекции составила от 2 до 4 месяцев. Все больные перенесли инфекционное заболевание амбулаторно. Пациенты в анализируемых клинических случаях предъявляли жалобы на эпизоды интенсивной головной боли или боли в спине, которые возникли в период острой фазы COVID-19 и не регрессировали спустя 4 недели при исчезновении других симптомов COVID-19, несмотря на проводимую стандартную терапию (при кластерной головной боли – триптаны, при мигренозноподобной боли – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), триптаны, при головной боли напряжения – НПВС, при боли в спине – НПВС, миорелаксанты, антиконвульсанты). Всем пациентам было проведено исследование неврологического статуса, анамнеза, оценка боли по ВАШ, были выполнены лабораторно-инструментальные методы исследования, такие как спиральная компьютерная томография (СКТ)

органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, МРТ позвоночника, общий анализ крови (ОАК), коагулограмма (включая уровень Д-димера), анализ сыворотки крови на аминокислоты, L-карнитин, мелатонин. В ходе наблюдения больные получали медикаментозную терапию: L-аргинин, L-карнитин, мелатонин.

При оценке неврологического статуса у всех 7 больных не было выявлено очаговой симптоматики. Из анамнеза известно, что у одного обследуемого с кластерной головной болью уже наблюдался однократный болевой пароксизм с вегетативными симптомами задолго до развития COVID-19, однако он был меньшим по интенсивности и купировался стандартной терапией. Также было выяснено, что все пациенты в течение первого месяца после инфицирования начали предъявлять жалобы на нарушение сна: трудности при засыпании, частые пробуждения. При оценке боли по ВАШ – 8 ± 2 балла. По результатам МРТ головного мозга, у всех больных была выявлена кистозная трансформация шишковидной железы, на МРТ позвоночника отсутствовали клинически значимые признаки изменений дегенеративно-дистрофического характера. Во всех анализируемых клинических случаях были выявлены КТ-признаки интерстициальных изменений лёгких (вероятнее всего обратное развитие процесса, обусловленного вирусным поражением). В ОАК, коагулограмме (включая Д-димер) показатели были в пределах референсных значений у всех 7 больных. При исследовании аминокислотного состава сыворотки крови у всех исследуемых почти вдвое было отмечено снижение уровня L-аргинина (среднее значение – 34,6 мкмоль/л, референсные значения – 53–71 мкмоль/л). У всех пациентов почти в 5 раз был снижен уровень мелатонина (среднее значение – 3 пг/мл, референсные значения – 15–30 пг/мл). Также у всех пациентов L-карнитин был на уровне нижней границы нормы (среднее значение – 8,57 мкмоль/л, референсные значения – 9–52 мкмоль/л).

В качестве терапии пациентам был назначен L-аргинин 1000 мг 2 раза в день в течение 1 месяца, мелатонин 3 мг 1 раз в день перед сном в течение 1 месяца, L-карнитин 1000 мг 1 раз в день в течение 1 месяца. В результате у всех пациентов на 5-й день лечения отмечалось значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома (интенсивность боли по ВАШ – 4 ± 2 балла), на 10-й день лечения отмечался полный регресс болевого синдрома, через месяц после начала лечения пациенты отметили улучшение качества сна. Повторное исследование уровней мелатонина, L-аргинина, L-карнитина в сыворотке крови спустя месяц после начала терапии показало, что показатели достигли референсных значений у всех пациентов представленных клинических случаев.

Заключение

Таким образом, по результатам семи клинических наблюдений можно судить о высокой эффективности проведенного консервативного лечения. L-аргинин, L-карнитин, мелатонин можно считать препаратами выбора для терапии постковидных болевых синдромов. Однако необходимо дальнейшее изучение метаболиче-

ских изменений у пациентов с неврологическими проявлениями постковидного синдрома для оптимизации терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374: n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374: n1944. PMID: 34312178.
2. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;1–18. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52 (6):575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
4. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28 (11):3820–3825. DOI: 10.1111/ene.15040.
5. Белопасов В. В., Журавлева Е. Н., Нугманова Н. П., Абдрашитова А. Т. Постковидные неврологические синдромы. *Клиническая практика*. 2021;12 (2):69–82. DOI: 10.17816/clinpract71137
6. Боголепова А.Н, Осинская Н.А, Коваленко Е.А, Махнович Е. В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13 (4):88–93. DOI: 10.14412/2074–2711–2021–488–93
7. Fraser DD, Slessarev M, Martin CM, Daley M, Patel MA, Miller MR, et al. Metabolomics Profiling of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: Identification of Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Crit Care Explor*. 2020;2 (10): e0272. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000272.
8. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell*. 2020;182 (1):59–72.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.032.
9. Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, Pinceaux K, Gacouin A, Maamar A, et al. SARS-CoV-2-Induced ARDS Associates with MDSC Expansion, Lymphocyte Dysfunction, and Arginine Shortage. *J Clin Immunol*. 2021;41 (3):515–525. DOI: 10.1007/s10875–020–00920–5.
10. Lawler NG, Gray N, Kimhofer T, Boughton B, Gay M, Yang R, et al. Systemic Perturbations in Amine and Kynurenine Metabolism Associated with Acute SARS-CoV-2 Infection and Inflammatory Cytokine Responses. *J Proteome Res*. 2021;20 (5):2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052.
11. Bellamine A, Pham TNQ, Jain J, Wilson J, Sahin K, Dallaire F, et al. L-Carnitine Tartrate Downregulates the ACE2 Receptor and Limits SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2021;13 (4):1297. DOI: 10.3390/nu13041297.
12. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
13. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.

Информация об авторах

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

Степанова Анастасия Юрьевна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1407-5885, e-mail: didnastya@yandex.ru

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

Information about the authors

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

Anastasia Y. Stepanova, resident of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1407-5885, e-mail: didnastya@yandex.ru

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

Получено / Received: 09.10.2021

Принято к печати / Accepted: 19.10.2021