



18+

ISSN 1727-2378 (Print)  
ISSN 2713-2994 (Online)  
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU**  
**INTERNAL MEDICINE**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 20, No. 11 (2021)**

**S.S. YAKUSHIN**

For an interview with Head of the Hospital Therapy Chair with a Course in Medical and Social Expertise at I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia see pages 4–5

## **Якушин Сергей Степанович**

Интервью с заведующим кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова  
читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**ТЕРАПИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 20, № 11 (2021)**

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2020 — 0,652

Главный редактор выпуска  
«Доктор.Ру» Терапия. Том 20, № 11 (2021)  
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Барбараш О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Бордин Д.С., д. м. н.

Боровкова Н.Ю., д. м. н.

Визель А.А., д. м. н., профессор

Маркова Т.Н., д. м. н.

Нечипай А.М., д. м. н., профессор

Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор

Роживанов Р.В., д. м. н.

Храброва М.С., к. м. н.

Шептулин А.А., д. м. н.

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Гагальчий О.П., Куртик Е.Г., Правдикова П.С.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено  
Якушиным С.С.

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,

д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое

партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,  
перерегистрировано Федеральной службой  
по надзору в сфере массовых коммуникаций,  
связи и охраны культурного наследия  
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны  
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.  
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном  
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 30.11.2021

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,  
ул. Окский съезд, д. 2

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 21 000 адр.

# Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 20, № 11 (2021)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Якушин С.С.:** «Важным для врачей всего мира стало утверждение Всемирной организацией здравоохранения МКБ 11-го пересмотра...»

## КАРДИОЛОГИЯ

- 6–11 **Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 2. Персональный телемониторинг артериального давления и легочной гемодинамики в амбулаторной практике**  
Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Козлова Е.В., Карпов Ю.А.
- 12–16 **Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа**  
Анкудинов А.С., Калягин А.Н.
- 17–27 **Роль статиновой терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике**  
Карпов Ю.А.
- 28–33 **Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения**  
Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю.

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 34–39 **Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**  
Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Перетяtko O.B.
- 40–46 **Моноклональная гаммапатия ренального значения — новые возможности лечения**  
Фомина Н.В., Уткина Е.В.
- 47–51 **Перекрест синдрома раздраженного кишечника и неисследованной диспепсии у жителей Иркутска**  
Цуканов В.В., Васютин А.В., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Тонких Ю.Л.
- 52–57 **Эндоскопическая вакуумная терапия при субтотальной несостоятельности эзофагогастроанастомоза**  
Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Тычинская К.С., Харитонов Л.С., Рядинская И.А., Соколов Д.В.
- 58–61 **Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки**  
Вторенко В.И., Розумный А.П., Локтев В.В., Михайлов В.Г., Мударисов Р.Р., Варясин В.В.

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 62–67 **Распространенность дефицита тестостерона и его ассоциация с гиперурикемией у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением**  
Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А.
- 68–72 **Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета**  
Беляева И.А., Овсянникова А.К., Рымар О.Д.

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 73–76 **Особенности нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом**  
Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю.
- 77–81 **Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой**  
Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н., Потехина А.В., Сухорослова И.Е.

# Doctor.Ru

## INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 11 (2021)

### INTERVIEW

- 4–5 **Professor S.S. Yakushin:** “An important event for the medical community has been the approval of ICD-11 by the World Health Organisation...”

### CARDIOLOGY

- 6–11 **Telemedicine in Cardiology. Part 2. Personalised Telemetry of Blood Pressure and Pulmonary Circulatory Dynamics in Outpatient Settings**  
I.L. Kozlovskaya, V.V. Lopukhova, O.S. Bulkina, E.V. Kozlova, Yu.A. Karpov
- 12–16 **Use of Galectin-3 in the Assessment of the Severity of Chronic Heart Failure Associated with Rheumatoid Arthritis. Results of the Analysis**  
A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin
- 17–27 **The Role of Statins in Prevention of Cardiovascular Diseases in Real Clinical Practice**  
Yu.A. Karpov
- 28–33 **Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions**  
I.G. Pakhomova, G.Yu. Knorrng

### GASTROENTEROLOGY

- 34–39 **Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease**  
V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, E.V. Kasparov, A.V. Vasyutin, O.V. Perelyatko
- 40–46 **Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: New Capabilities of Therapy**  
N.V. Fomina, E.V. Utkina
- 47–51 **Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Uninvestigated Dyspepsia in Residents of Irkutsk**  
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, E.V. Onuchina, I.L. Petrunko, Yu.L. Tonkikh
- 52–57 **Endoscopic Vacuum Therapy in Subtotal Esophagogastric Anastomosis Leaks**  
E.N. Artemkin, A.A. Sokolov, K.S. Tychinskaya, L.S. Kharitonova, I.A. Ryadinskaya, D.V. Sokolov
- 58–61 **Clinical Observation of Pseudomembranous Colitis Complicated with Multiple Colon Perforations**  
V.I. Vtorenko, A.P. Rozumnyy, V.V. Loktev, V.G. Mikhailov, R.R. Mudarisov, V.V. Varyasin

### ENDOCRINOLOGY

- 62–67 **Prevalence of Testosterone Deficit and Its Association with Hyperuricemia in Men with Normal Weight, Overweight, and Obesity**  
Z.Sh. Pavlova, I.I. Golodnikov, A.A. Kamalov
- 68–72 **Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus**  
I.A. Belyaeva, A.K. Ovsyannikova, O.D. Rymar

### PULMONOLOGY

- 73–76 **Disturbances of Cardiopulmonary Circulatory Dynamics in Patients with Cystic Fibrosis**  
O.N. Titova, N.A. Kuzubova, A.L. Alexandrov, V.E. Perley, A.Yu. Gichkin
- 77–81 **Dyspnoea in General Medicine: Diaphragm Paresis in a Patient with Bronchial Asthma**  
N.V. Sharova, D.V. Cherkashin, R.G. Makiev, V.N. Goryutskiy, A.V. Potekhina, I.E. Sukhoroslova

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Internal Medicine.  
Vol. 20, No. 11 (2021)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2020): 0.652

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Internal Medicine. Vol. 20, No. 11 (2021)  
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

S.N. Avdeev, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences  
O.L. Barbarash, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

D.S. Bordin, Doctor of Medical Sciences  
N.Yu. Borovkova, Doctor of Medical Sciences  
A.A. Vigel, Professor, Doctor of Medical Sciences  
T.N. Markova, Doctor of Medical Sciences  
A.M. Nechipai, Professor, Doctor of Medical Sciences  
M.F. Osipenko, Professor, Doctor of Medical Sciences  
R.V. Rozhivyanov, Doctor of Medical Sciences  
M.S. Khrabrova, Candidate of Medical Sciences  
A.A. Sheptulin, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik, P.S. Pravdikova

For advertising inquiries please contact us at:  
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of Yakushin S.S.

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the United Catalogue

"The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 30.11.2021

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 21,000 emails

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Илькович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Канцевой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
**Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Малывин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Марьинов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колм**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Рассулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ревякина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Табеева Г.Р.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## EDITORIAL COUNCIL

### EDITOR-IN-CHIEF

**Krasnov, V.N.**, MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### EDITORIAL COUNCIL

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdeev, S.N.**, Associate Member of the RAS\*, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Boeva, O.I.**, MD, Stavropol, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bordin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilkovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Kalinkin, A.L.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., Baltimore, USA  
**Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Karpova, E.P.**, MD, Moscow, Russia

**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduryina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malferteiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protosenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

**Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Sukhikh, G.T.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tabeeva, G.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveschensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «Важным для врачей всего мира стало утверждение Всемирной организацией здравоохранения МКБ 11-го пересмотра...»

*Якушин Сергей Степанович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.*

*Автор более 850 научных трудов, 17 монографий, имеет 7 авторских свидетельств на изобретения, патенты базы данных. Под его руководством защищены 44 кандидатские и докторские диссертации.*

*Заслуженный врач Российской Федерации, член президиума Правления Российского кардиологического общества, лауреат премии Национальной медицинской палаты в номинации «Мой наставник», общественной премии в области кардиологии «Пурпурное сердце», победитель конкурса «Золотые Имена Высшей Школы» в номинации «За вклад в науку и высшее образование», лауреат общенациональной премии «Профессор года» 2021, награжден медалью Е.И. Чазова общероссийской общественной организацией «Общество врачей России», Российским кардиологическим обществом присвоено звание почетного кардиолога.*



— Уважаемый Сергей Степанович, поздравляем Вас с награждением на недавно прошедшем Национальном конгрессе терапевтов медалью Е.И. Чазова. Какие темы, представленные на этом главном мероприятии года, на Ваш взгляд, были наиболее интересны?

— Большое спасибо! Особенно приятно, когда твой труд так высоко оценен российским врачебным сообществом. Что касается конгресса, то его тематика была всеобъемлющей и касалась не только общих терапевтических, но и разнообразных «коморбидных» направлений. Наиболее интересными и актуальными были симпозиумы и доклады, посвященные COVID-19, постковидному синдрому и терапевтическим заболеваниям. Важно отметить, что многие доклады основывались на принципах доказательной медицины с использованием последних результатов клинических исследований, регистров и клинических рекомендаций. И хотя конгресс проводился онлайн, на нем присутствовали 11 382 участника из 85 регионов РФ и еще 20 стран и сделаны 518 докладов. Рязанский регион организовал и представил 8 независимых симпозиумов.

— В 2021 году выпущены Европейские рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточ-

ности (ХСН). Какие ключевые изменения содержит этот документ и что он даст практикующим врачам?

— Сначала хочется обратить внимание, что в 2021 году вышла новая классификация СН, которая имеет важную профилактическую направленность, так как первые две стадии характеризуются только наличием сердечно-сосудистых заболеваний (стадия А) и структурными изменениями со стороны сердца (стадия В) без клинических признаков СН.

Важным для врачей всего мира стало утверждение Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) МКБ 11-го пересмотра и переход всех стран на новую классификацию болезней с 01.01.2022 по 2027 год. Переводом кардиологического блока заболеваний МКБ-11 занималась профессор нашей кафедры Н.Н. Никулина, утвержденная как эксперт ВОЗ. Новые шифры ХСН приближены к новой терминологии ХСН в зависимости от фракции выброса (сохраненная, промежуточная, низкая), что отсутствовало в МКБ 10-го пересмотра.

Наконец, принципиально новым в европейских рекомендациях по СН является алгоритм лекарственной терапии ХСН с низкой фракцией выброса, в которых рекомендуется использование ингибиторов АПФ (ИАПФ)/препаратов АРНИ, β-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецеп-

торов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, что позволяет более быстро (в течение месяца) подобрать комбинации всех препаратов для улучшения прогноза.

— Какие наиболее частые осложнения встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с ХСН, при COVID-19? Расскажите, пожалуйста, об особенностях лекарственной терапии.

— Пациенты с ХСН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений. Осложнения при этом могут возникать самые разнообразные, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы — от острого коронарного синдрома (ОКС), повреждения миокарда и миокардита до острой декомпенсации СН, тромбоэмболических осложнений и прогрессирования хронической болезни почек. Из общих рекомендаций по тактике ведения пациентов с ХСН необходимо соблюдение основных принципов, касающихся образа жизни.

Нужно продолжить прием всех рекомендованных препаратов, включая базовую терапию (ИАПФ/АРНИ/АРА в комбинации с β-блокаторами, АМКР и диуретиками при необходимости), у больных стабильной СН или у пациентов с легкими формами COVID-19 (без поражения легких). И только в случаях

развития COVID-пневмопатии терапия ИАПФ/АРА (АРНИ) может быть временно остановлена.

Более того, в последнее время появились доказательства потенциального позитивного влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ингибиторов неприлизина на течение самого COVID-19. Еще считаю необходимым добавить, что таким пациентам рекомендуется длительное использование антикоагулянтов с позиций как патофизиологии COVID-19, так и рекомендаций по ХСН.

**— Что концептуально изменилось в клинических рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 года?**

— Принципиально новой в рекомендациях Минздрава РФ в разделе диагностики стала уточненная схема Европейского общества кардиологов по претестовой вероятности ИБС, которая на основе пола, возраста пациентов и типичной/атипичной симптоматики позволяет или отвергнуть диагноз стабильной стенокардии, или определиться с дальнейшими методами инструментальной диагностики, необходимыми для верификации ИБС. Это очень простая таблица, она является важным инструментом диагностики ИБС и должна быть внедрена в практическую деятельность.

Появилось также довольно много новых позиций — впервые рекомендуется двойная антитромботическая терапия у больных очень высокого или высокого риска сердечно-сосудистых событий при небольшом риске кровотечения. Этот подход во многом аналогичен таковому при ОКС, однако не имеет сроков ограничения применения при сохранении подобного риска и позволяет улучшить прогноз у больных со стабильным течением ИБС.

Следует отметить и появление в рекомендациях новых классов гипогликемических препаратов для улучшения прогноза у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа (глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа), а также блокаторов протонной помпы для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений при получении больным двух или трех антитромботических препаратов.

**— Расскажите, пожалуйста, об основных результатах составления крупного регистра РЕКВАЗА. Что это дало практическому здравоохранению?**

— РЕКВАЗА был первым крупномасштабным амбулаторно-поликлиническим регистром, который мы начинали в 2012 году с ГНИЦ профилактической медицины (акад. РАН Бойцов С.А.), а теперь продолжаем с НИМЦ терапии и профилактической медицины (членкорр. РАН Драпкина О.М.). Полученная нами информация о 3690 больных с сердечно-сосудистой патологией позволила оценить качество диагностики и лечения при данных заболеваниях, валидация поликлинических диагнозов выявила гипердиагностику при ХСН и стенокардии. Данные регистра РЕКВАЗА впервые помогли установить, что в реальной клинической практике, а не в рандомизированных клинических исследованиях, можно добиться улучшения прогноза при использовании базовых групп лекарственных препаратов.

Эта работа имела не только важное практическое, но и большое научное значение (десятки опубликованных научных статей, выступления на отечественных и международных конгрессах, защищенные диссертации). В настоящее время выполнение РЕКВАЗЫ продолжается, в частности планируется разработка нового направления, связанного с эпидемией COVID-19. Кроме того, выполняются важные с научной и практической точек зрения регистровые исследования РЕГАТА (у постинфарктных больных), СИРЕНА (при тромбоэмболии легочной артерии), ГРОЗА (у больных с осложнениями пульсурежающей терапии).

**— В этом году отмечалось 70-летие возглавляемой Вами кафедры. Какими основными достижениями Вы гордитесь и какие приоритетные научные исследования сейчас ведутся?**

— Главное достижение кафедры, которой я руковожу с 1993 года, — высокопрофессиональный педагогический и научный коллектив; уже более 10 лет все сотрудники имеют степени доктора или кандидата медицинских наук, а еще два наших ученика возглавляют другие терапевтические кафедры нашего университета. В последние 3 года мы проводим педагогическую работу не только со студентами и ординаторами, но с врачами в рамках ФДПО по кардиологии и гериатрии.

Отдельным образовательным направлением на кафедре стало преподавание принципов медико-социальной экспертизы, которое до последнего времени реализуется еще только в двух вузах РФ.

Все учебные комнаты и кабинеты оснащены презентационной техникой,

что в период эпидемии и частично проходящего онлайн образовательного процесса стало особенно актуальным.

Наша кафедра уже много лет имеет свои девиз, эмблему, генеалогическое древо и гимн. В день юбилея нами проведена очно/онлайн конференция с трансляцией впервые на всю Россию, перед которой все сотрудники кафедры были награждены почетными грамотами Совета Федерации, российских научных обществ терапевтов, кардиологов, ревматологов и Национальной медицинской палаты.

Из значимых научно-практических достижений кафедры не могу не отметить создание еще в 1990-е годы одного из первых в России клинического центра «Чернобыль» на базе ОКБ и выполнение международного российско-французского проекта по радионуклидным пневмопатиям, а чуть позже — международного проекта «Рациональный фармацевтический менеджмент» с изданием впервые в России формулярного справочника лекарственных препаратов ОКБ.

В последние 20 лет научными приоритетами кафедры стали российские и региональные эпидемиологические исследования: ЭПОХА при ХСН, РЕЗОНАНС при ОКС и внезапной смерти, МЕРИДИАН-РО и ЭССЕ-2 по выявлению факторов риска. Особенно хотелось бы отметить практическую важность данных научных исследований. По результатам исследования РЕЗОНАНС установлены терминологические несоответствия и формулировки клинических и патолого-анатомических диагнозов при острых и хронических формах ИБС, затем последовала длительная работа с созданием группы экспертов-клиницистов, патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике (рабочая группа при Российском кардиологическом обществе), завершившаяся разработкой и утверждением новой единой для всех специалистов российской классификации ИБС. По результатам эпидемиологического исследования МЕРИДИАН-РО по выявлению факторов риска после 2-летней работы с ГНИЦ профилактической медицины впервые в России разработана и утверждена губернатором Рязанской области в 2013 году областная территориальная программа профилактики неинфекционных заболеваний. В настоящее время выполняются и планируются новые научные исследования.

*Специально для Доктор.Ру  
Сергеева Е.Б.*



## Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 2. Персональный телемониторинг артериального давления и легочной гемодинамики в амбулаторной практике\*

И.Л. Козловская, В.В. Лопухова, О.С. Булкина, Е.В. Козлова, Ю.А. Карпов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

### РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть возможности современных устройств персонального телемониторинга для больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Основные положения.** Дистанционное наблюдение с применением устройств персонального телемониторинга, видеоконсультации специалистов, обмен печатной информацией, записанной на цифровых носителях, самоконтроль больных с передачей данных лечащему врачу могут существенно сократить число визитов в медицинское учреждение, способствовать своевременной корректировке лечения, недопущению развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, повышению приверженности лечению. Сегодня имеется широкий выбор устройств для телемониторинга артериального давления, активно разрабатываются системы дистанционного наблюдения за больными ХСН, в том числе устройства для мониторинга легочной гемодинамики.

**Заключение.** Расширение применения систем телеметрического наблюдения у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) повысит качество оказания медицинской помощи. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний к телеметрическому наблюдению и разработки протоколов дистанционного наблюдения за больными ССЗ.

**Ключевые слова:** телемониторинг, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

**Вклад авторов:** Козловская И.Л., Лопухова В.В., Козлова Е.В. — отбор, обработка, анализ и интерпретация литературных данных, написание текста; Булкина О.С. — отбор и интерпретация литературных данных; Карпов Ю.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Козлова Е.В., Карпов Ю.А. Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 2. Персональный телемониторинг артериального давления и легочной гемодинамики в амбулаторной практике. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-6-11



## Telemedicine in Cardiology. Part 2. Personalised Telemonitoring of Blood Pressure and Pulmonary Circulatory Dynamics in Outpatient Settings\*

I.L. Kozlovskaya, V.V. Lopukhova, O.S. Bulkina, E.V. Kozlova, Yu.A. Karpov

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

### ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss the capabilities of modern means of personalised telemonitoring for patients with arterial hypertension and chronic heart failure (CHF).

Козловская Ирина Леонидовна — к. м. н., научный сотрудник отдела новых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 2913-4765. <https://orcid.org/0000-0002-7458-4315>. E-mail: [ilkozlovskaya@yandex.ru](mailto:ilkozlovskaya@yandex.ru)

Лопухова Вероника Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-1879. <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>. E-mail: [trialvl@mail.ru](mailto:trialvl@mail.ru)

Булкина Ольга Самуиловна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 9397-2693. <https://orcid.org/0000-0003-4773-6966>. E-mail: [olgabulkina@mail.ru](mailto:olgabulkina@mail.ru)

Козлова Екатерина Владимировна (автор для переписки) — к. м. н., младший научный сотрудник отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 3014-1266. <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>. E-mail: [ekaterinavkozlova@yandex.ru](mailto:ekaterinavkozlova@yandex.ru)

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 8961-9362. <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>. E-mail: [yuri\\_karpov@inbox.ru](mailto:yuri_karpov@inbox.ru)

\* Часть 1 настоящей статьи опубликована в журнале «Доктор.Ру». 2020. Т. 19. № 5. С. 35–41. — Прим. ред.

\* Part 1 of this article was published in Doctor.Ru Cardiology Internal Medicine. Vol. 19, No. 5 (2020), pp. 35–41.

**Key Points.** Remote monitoring with the use of personalised telemonitoring devices, video consultations by medical professionals, sharing printed information on digital media, self-checks by patients can reduce the number of hospital visits significantly, facilitate prompt therapy adjustments, prevent severe cardiovascular events, and improve compliance. Currently, we have a wide choice of means for blood pressure telemonitoring; systems for remote monitoring of patients with CHF (including pulmonary circulation monitoring) are being developed.

**Conclusion.** Extended use of telemonitoring for patients with cardiovascular diseases (CVDs) will improve the quality of medical care. Further studies to identify indications for telemonitoring and remote monitoring protocols for patients with CVDs are needed.

**Keywords:** telemonitoring, arterial hypertension, chronic heart failure.

**Contributions:** Kozlovskaya, I.L., Lopukhova, V.V., Kozlova, E.V. — literature data selection, preparation, analysis and interpretation, text of the article; Bulkina, O.S. — literature data selection and interpretation; Karpov, Yu.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kozlovskaya I.L., Lopukhova V.V., Bulkina O.S., Kozlova E.V., Karpov Yu.A. Telemedicine in Cardiology. Part 2. Personalised Telemonitoring of Blood Pressure and Pulmonary Circulatory Dynamics in Outpatient Settings. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-6-11

**В** настоящее время, в условиях пандемии COVID-19, особенно остро стоит вопрос оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Одним из основных путей повышения эффективности лечения становится использование телемедицинских технологий. Дистанционное наблюдение с применением устройств персонального телемониторинга, проведение консультаций специалистами на удалении посредством видеосвязи, обмен печатной информацией, записанной на цифровых носителях, самоконтроль больных с передачей данных лечащему врачу могут существенно сократить количество визитов в медицинское учреждение, способствовать своевременной корректировке лечения и недопущению развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Вопросы дистанционного контроля ЭКГ рассмотрены нами ранее [1], в настоящей части статьи внимание уделено вопросам дистанционного наблюдения за больными артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

### ПЕРСОНАЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ УДАЛЕННОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по АГ у взрослых (2020) для повышения эффективности антигипертензивной терапии и приверженности лечению следует проводить мониторинг показателей системной гемодинамики и телеметрически передавать результаты измерения артериального давления (АД) непосредственно в лечебное учреждение для оперативной обработки информации и незамедлительного принятия решений<sup>1</sup>. С целью снижения риска развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, у больных АГ (особенно у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, синдромом обструктивного апноэ во время сна, хронической болезнью почек 3–5-й стадии) особое внимание рекомендуется уделять показателям АД в ночное время и в ранние утренние часы<sup>2</sup>.

Дистанционное мониторирование АД позволит значительно увеличить долю больных АГ, находящихся на диспансерном наблюдении, будет способствовать достижению большей комплаентности и существенному повышению эффективности гипотензивной терапии, что приведет к уменьшению нагрузки на неотложную и скорую помощь, сокращению трудовых потерь, а в конечном счете — к снижению сердечно-сосудистой смертности [2].

Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертензии (англ. European Society of Hypertension, ESH) и Американской кардиологической ассоциации (англ. American Heart Association, AHA) при выборе устройств для контроля АД в домашних условиях предпочтение следует отдавать аппаратам с функцией автоматического сохранения результатов измерения или передачи данных посредством мобильного телефона, персонального компьютера по сети Интернет [3, 4].

В 6-месячном исследовании А. Stoddart и соавт. сравнивалась эффективность стандартного лечения АГ и лечения с применением дистанционного контроля АД (пациенты самостоятельно измеряли АД с помощью автоматического прибора с функцией передачи данных). У больных с неконтролируемой АГ дистанционное мониторирование АД сопровождалось ростом эффективности терапии. Однако вопрос о том, сохраняется ли данный эффект в течение более длительного времени, требует дальнейшего изучения [5].

В отечественном исследовании В.Э. Олейникова и соавт. в течение 24 недель велось наблюдение за больными АГ I–II степени, распределенными в две группы: в одной группе пациентам на 12 недель выдавали тонометры-автоматы (Tensiophone, Венгрия) с функцией передачи данных по телефону, в другой пациенты измеряли АД дома собственными тонометрами. По результатам работы, использование автоматической системы дистанционного контроля АД у больных АГ способствовало сокращению сроков подбора фармакотерапии и достижению более высокой приверженности лечению [6].

АД может измеряться прямыми и непрямими способами. Единственный прямой способ измерения АД — инвазивный, метод предполагает введение датчика непосредственно в просвет артерии. Проводятся исследования, направленные на разработку имплантируемых аппаратов для прямого измерения АД с функцией дистанционной передачи данных [7].

В обычной практике для наблюдения за больными применяются непрямые способы измерения АД — традиционные манжеточные (осциллометрический и аускультативный) и относительно новые безманжеточные.

Осциллометрический способ основан на определении колебаний сосудистой стенки артерии (осцилляций) при ее пережатии и расслаблении, аускультативный — на выслушивании систолического и диастолического тона после пережатия артерии манжетой по методу Н.С. Короткова.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации МЗ РФ. Артериальная гипертензия у взрослых. М.; 2020. 136 с. [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf) (дата обращения — 06.07.2021).

<sup>2</sup> Там же.



Осциллометрический метод принят за стандартный и применяется в большинстве электронных тонометров, однако существуют устройства со встроенным алгоритмом аускультативного измерения АД (C&S). Важно отметить, что в современных приборах, как правило, предусмотрена коррекция измерений с учетом аритмии.

В соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению АГ (2018) для телеметрического контроля АД следует применять именно валидированные манжеточные устройства [8]. Позиция ESC основана на доказанной высокой точности измерений и положительных результатах клинических исследований, полученных для таких устройств.

При этом дистанционная передача информации об уровне АД может осуществляться путем ручного ввода в смс-сообщении или с помощью приложения для смартфона, а также автоматически — при применении тонометров со встроенным GSM-модулем либо с возможностью подключения к смартфону или персональному компьютеру (A&D, Omron, Xiaomi, Microlife и др., *рис. 1*).

К безманжеточным технологиям измерения АД относятся специальные приложения для смартфонов, использующие оптические датчики, а также различные компактные носимые устройства (часы, браслеты, напальчники и др.). Метод измерения АД, применяемый в таких устройствах, производителями нередко не указывается, однако известно, что их действие преимущественно основывается на определении времени распространения пульсовой волны (ВРПВ) (*рис. 2*) [9].

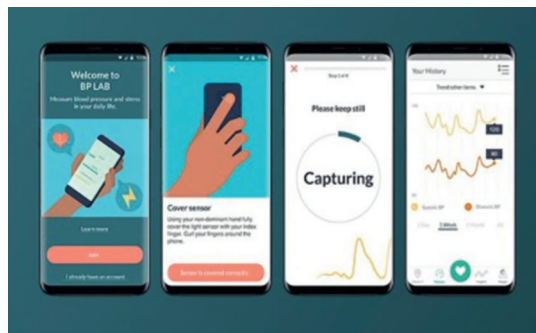
Показатель ВРПВ характеризует время, в течение которого волна давления распространяется от левого желудочка (ЛЖ) до дистальной артерии, и обратно связан с уровнем АД. Он рассчитывается с помощью данных регистрации ЭКГ (момент изгнания крови из ЛЖ) и фотоплетизмографии (момент достижения пульсовой волной дистальной артерии). Зависимость ВРПВ от эластических свойств артерии, ее толщины и ширины просвета, вязкости крови определяет необходимость индивидуальной калибровки устройства для каждого обследуемого.

Большинство подобных устройств не валидированы в клинических исследованиях, но при валидации одного из них — приложения для iOS Instant Blood Pressure — расхождение

**Рис. 1. Автоматический тонометр с функцией телеметрии. Из открытого доступа в сети Интернет**  
 Fig. 1. Automated pulsimeter with telemetering function.  
 From open sources in the Internet



**Рис. 2. Приложение для смартфона, определяющее уровень артериального давления по времени распространения пульсовой волны [9]**  
 Fig. 2. A smartphone app measuring blood pressure with the use of a pulse wave [9]



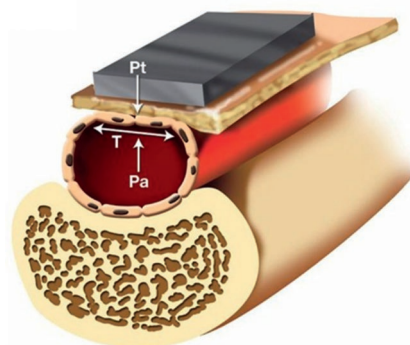
с референсным прибором составило 12,4 мм рт. ст. для систолического АД и 10,1 мм рт. ст. — для диастолического [10].

Другим подходом к безманжеточному определению АД является измерение силы, необходимой для сдавливания артерии при прохождении пульсовой волны, — тонометрия (*рис. 3*). Учитывая важность адекватного позиционирования регистратора над проекцией артерии, рекомендуется фиксировать его пластырем. При этом методе также необходима индивидуальная калибровка прибора [9].

Умные часы BPro (HealthSTATS Technologies, Лондон, Великобритания) с описанным алгоритмом определения АД были апробированы в соответствии с протоколами Ассоциации по развитию медицинского оборудования (англ. Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI) — допустимое расхождение с аускультативным методом составило от  $\leq 5$  до  $\leq 8$  мм рт. ст. — и ESC (допустимое расхождение не превышало 5 мм рт. ст.). При выполнении исследований специально обученным персоналом результаты соответствовали требуемым критериям, однако в амбулаторных условиях расхождение было выше допустимых значений [11, 12].

Вместе с тем разработка персональных компактных носимых безманжеточных мониторов АД имеет широкие перспективы: изучается возможность сопоставления ВРПВ в динамике с биологическими сигналами, полученными в ходе одномоментной регистрации ЭКГ и баллистокордиографии, с применением радаров и др.; ведется поиск калибра артерий, оптимального для применения данного метода; устанавливается зависимость связи между ВРПВ и АД

**Рис. 3. Принцип тонометрии [9]**  
 Fig. 3. Tonometry mode of action [9]



от времени, возраста, а также разрабатываются новые подходы к валидации безманжеточных устройств при различных значениях АД. В частности, Институтом инженеров в области электротехники и электроники (англ. Institute of Electrical and Electronics Engineers, IEEE) предложен специальный протокол валидации безманжеточных устройств для измерения АД<sup>3</sup>.

В настоящее время ESH и АНА использование безманжеточных аппаратов для самостоятельного измерения АД не рекомендуют [3, 4].

### ПЕРСОНАЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ УДАЛЕННОГО МОНИТОРИНГА ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

ХСН — одна из основных причин госпитализации и преждевременной смерти больных ССЗ. Своевременное выявление ухудшения состояния у таких пациентов может привести к уменьшению числа их госпитализаций и улучшению прогноза заболевания [13]. Применение дистанционного наблюдения позволяет повысить информированность и приверженность лечению среди больных ССЗ, а также вовремя выявить необходимость в оказании им медицинской помощи, но данная методика должна быть адаптирована и внедрена в имеющуюся систему здравоохранения [14]. Приоритетная тактика Минздрава России сегодня предусматривает более тщательную подготовку к выписке пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН, с последующим наблюдением на дому, в специализированных амбулаторных центрах ХСН, а также использование телемедицинских технологий<sup>4</sup>.

Различные подходы к удаленному наблюдению за пациентами с ХСН включают регулярные телефонные опросы (структурированная поддержка по телефону), контроль физической активности, телемониторинг ЭКГ, веса, диуреза, АД, сатурации и некоторых других показателей, а также применение имплантируемых антиаритмических устройств — мониторинг с использованием имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) [13].

Ежедневный контроль веса у больных ХСН позволяет как можно раньше выявить признаки декомпенсации недостаточности кровообращения. Наиболее соответствующим этой цели может быть использование беспроводных умных весов (например, BodyTrace Scale, BodyTrace, Inc., США)<sup>5</sup>, измеряющих вес и через модем автоматически передающих информацию в базу данных, к которой есть доступ у врача.

Кроме того, существуют технологии динамического контроля легочной гемодинамики, среди которых можно выделить устройства для контроля внутригрудного и трансторакального импеданса, имплантируемые мониторы легочной гемодинамики и технологию удаленного диэлектрического сенсинга (англ. Remote Dielectric Sensing, ReDS).

Показатели интра- и трансторакального импеданса, характеризующие электрическое сопротивление тканей грудной клетки, измеряются с помощью имплантированного либо наружного датчика. Для их определения применяют современные ИКД и СРТ-устройства с соответствующей функцией, имплантируемые мониторы (OptiVol, Medtronic,

США), состоящие из электрода, устанавливаемого в правый желудочек (ПЖ), и генератора электрических импульсов (CorVue, St. Jude Medical, США, и др.), а также носимые устройства, выполненные в виде ожерелья (CoVa, toSense™, Inc., США), жилета и т. д.

Жидкость в грудной клетке может влиять на результаты биоимпеданса, по изменениям интра- и трансторакального импеданса можно предположить приближающееся прогрессирование застойных явлений в легких. Однако при относительно высокой чувствительности (признаки возможной декомпенсации определяются в среднем за 2 недели до развития симптомов) эти показатели недостаточно специфичны в отношении застоя в малом круге кровообращения: аналогичные изменения могут наблюдаться при плевральном выпоте, пневмонии, анемии и некоторых других состояниях.

Согласно клиническим рекомендациям ESC (2021) у пациентов с ХСН для снижения риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ и ХСН возможно применение неинвазивного телемониторинга в домашних условиях (класс рекомендаций — IIb) [14]. У симптомных пациентов с ХСН со сниженной ( $\leq 35\%$ ) фракцией выброса ЛЖ для улучшения клинических исходов может использоваться мониторинг давления в легочной артерии при помощи беспроводных систем мониторинга гемодинамики (класс рекомендаций — IIb) [14].

Весьма перспективным может быть анализ динамики импеданса в составе комбинированных шкал. Так, в исследовании MultiSENSE (900 пациентов) чувствительность алгоритма HeartLogic (Boston Scientific, США), учитывающего аускультативные признаки, ЧДД, ЧСС, уровень активности и интраоракальный импеданс, в прогнозировании острой декомпенсации ХСН за 2 недели до ее наступления составила 70% при 1,5 случая ошибочного прогноза на 1 пациенто-год [15].

В числе имплантируемых мониторов легочной гемодинамики предложены Chronicle (Medtronic, США) для определения давления в ПЖ с последующим расчетом систолического давления в легочной артерии, HeartPOD (St. Jude Medical, США), имплантируемый в левое предсердие, и CardioMEMS HF System (Abbott Vascular, США), имплантируемый непосредственно в легочную артерию.

В исследовании COMPASS-HF (274 пациента, наблюдение в течение 6 месяцев) уменьшение на 21% числа событий комбинированной конечной точки (госпитализации по поводу ХСН, госпитализации в блок интенсивной терапии) при применении Chronicle не достигло критериев достоверности ( $p = 0,33$ ). В связи с этим устройство не было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) [16].

Исследование LAPTOP-HF по изучению эффективности применения HeartPOD было остановлено досрочно (486 пациентов из запланированных 730) ввиду большого количества осложнений, связанных с пункцией межпредсердной перегородки. При этом госпитализации по поводу ХСН в группе вмешательства происходили на 41% реже, чем в контрольной группе (0,40 в год против 0,68 в год,  $p = 0,005$ ) [17].

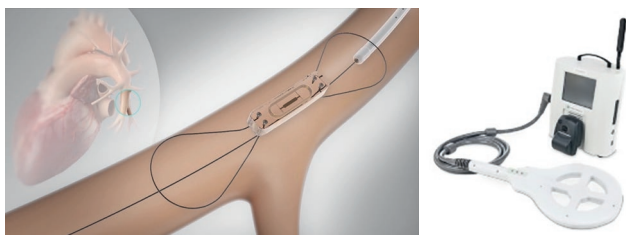
<sup>3</sup> IEEE 1708-2014 — IEEE Standard for Wearable Cuffless Blood Pressure Measuring Devices. <https://standards.ieee.org/findstds/standard/1708-2014.html> (дата обращения — 06.07.2021).

<sup>4</sup> Клинические рекомендации МЗ РФ. Хроническая сердечная недостаточность. М.; 2020. 183 с. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_HSN.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf) (дата обращения — 06.07.2021).

<sup>5</sup> Body Trace Scale. <https://www.bodytrace.com/medical/> (дата обращения — 06.07.2021).

Рис. 4. Имплантируемый монитор легочной гемодинамики CardioMEMS с системой передачи данных<sup>6</sup>

Fig. 4. Implantable pulmonary circulation dynamics monitor CardioMEMS with a data transmitting system<sup>6</sup>



CardioMEMS является единственным имплантируемым монитором легочной гемодинамики, одобренным FDA (рис. 4). В ходе исследования CHAMPION (550 пациентов, наблюдение в течение 18 месяцев) после установки устройства (под контролем ангиоскопии) количество госпитализаций по поводу ХСН статистически значимо уменьшилось на 33% (95%-й ДИ [20–45],  $p < 0,0001$ ) [18]. В настоящее время эффективность устройства оценивается на более крупных выборках пациентов в рамках исследований GUIDE-HF (3600 человек в США) и MEMS-HF (285 человек в Европе и Австралии).

Следует отметить, что экономическая эффективность CardioMEMS остается под вопросом ввиду высокой стоимости этого монитора (около 17 000 долларов США). В согласованном заявлении Американского общества специалистов по сердечной недостаточности (англ. Heart Failure Society of America, HFSA), опубликованном в 2018 г., его применение рассматривается в качестве возможной тактики у избранной когорты пациентов в рамках комплексного наблюдения [19].

Среди носимых устройств для динамического дистанционного контроля легочной гемодинамики перспективна система ReDS (Sensible Medical Innovations Ltd, Kfar Netter, Израиль) (рис. 5). В основе ReDS лежат различия в электромагнитных свойствах тканей, результатом измерения является коэффициент, характеризующий количество жидкости

Рис. 5. Система удаленного диэлектрического мониторинга (ReDS) с дисплеем для отображения результатов измерений [20]

Fig. 5. Remote dielectric monitoring system (ReDS) with a measurement result display [20]



внутри грудной клетки. Показана корреляция коэффициента с данными КТ легких и результатами катетеризации сердца [20, 21]. Продемонстрировано положительное влияние технологии на клинические исходы [22].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение телемедицинских технологий в повседневную клиническую практику является перспективным направлением развития здравоохранения. Необходимо более широко включать системы телеметрического наблюдения в лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Дистанционное наблюдение за такими пациентами позволит улучшить качество медицинской помощи, снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения.


Необходимо проводить дальнейшие исследования для определения показаний к телеметрическому наблюдению и разработки протоколов дистанционного наблюдения за больными ССЗ, а также создавать центры или отделения, занимающиеся дистанционным наблюдением за больными. Актуальной задачей представляет также разработка систем дистанционного наблюдения за больными ССЗ, в том числе с целью снижения стоимости и увеличения доступности этих устройств.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С. и др. Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода. *Доктор.Ру*. 2020; 19(5): 35–41. [Kozlovskaya I.L., Lopukhova V.V., Bulkina O.S. et al. *Telemedicine in Cardiology. Part 1. Personal Electrocardiogram Telemonitoring in Outpatient Practice: An Optimal Approach. Doctor.Ru*. 2020; 19(5): 35–41. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41
2. Бойцов С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018; 1: 4–8. [Boyctsov S.A. *Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patients. Therapeutic Archive*. 2018; 1: 4–8. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh20189014-8
3. Stergiou G.S., Palatini P., Parati G. et al.; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J. Hypertens*. 2021; 39(7): 1293–302. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002843

4. Muntner P., Shimbo D., Carey R.M. et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019; 73(5): e35–66. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000087
5. Stoddart A., Hanley J., Wild S. et al. Telemonitoring-based service redesign for the management of uncontrolled hypertension (HITS): cost and cost-effectiveness analysis of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013; 3(5): e002681. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002681
6. Олейников В.Э., Салямова Л.И., Фадеева С.С. и др. Дистанционное мониторирование артериального давления у больных артериальной гипертензией в период 24-недельной фармакотерапии. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(4): 77–84. [Oleynikov V.E., Salyamova L.I., Fadeeva S.S. et al. *Blood pressure telemonitoring in hypertensive patients during 24-week pharmacotherapy. The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019; 22(4): 77–84. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20192204177
7. Cleven N.J., Isfort P., Penzkofer T. et al. Wireless blood pressure monitoring with a novel implantable device: long-term in vivo results. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2014; 37(6): 1580–8. DOI: 10.1007/s00270-014-0842-0

<sup>6</sup> CardioMEMS HF System for Pulmonary Artery Pressure Monitoring. <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/pulmonary-pressure-monitors/cardiomems/procedure-overview.html> (дата обращения — 18.05.2021).

8. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
9. Bard D.M., Joseph J.I., van Helmond N. Cuff-Less Methods for Blood Pressure Telemonitoring. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6: 40. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00040
10. Plante T.B., Urrea B., MacFarlane Z.T. et al. Validation of the Instant Blood Pressure Smartphone App. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(5): 700–2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0157
11. Nair D., Tan S.-Y., Gan H.-W. et al. The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 22(3): 220–2. Epub. 2007 Nov. 8. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002306
12. Komari T., Eguchi K., Hoshida S. et al. Comparison of wrist-type and arm-type 24-h blood pressure monitoring devices for ambulatory use. *Blood Press. Monit.* 2013; 18(1): 57–62. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32835d124f
13. Veenis J.F., Radhoe S.P., Hooijmans P. et al. Remote Monitoring in Chronic Heart Failure Patients: Is Non-Invasive Remote Monitoring the Way to Go? *Sensors (Basel)*. 2021; 21(3): 887. DOI: 10.3390/s21030887
14. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42(36): 3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
15. Boehmer J.P., Hariharan R., Devecchi F.G. et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(3): 216–25. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.011
16. Bourge R.C., Abraham W.T., Adamson P.B. et al.; COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(11): 1073–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.061
17. Abraham W.T., Adamson P.B., Costanzo M.R. et al. Hemodynamic monitoring in advanced heart failure: results from the LAPTOP-HF trial. *J. Card. Fail.* 2016; 22(11): 940. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.09.012
18. Abraham W.T., Stevenson L.W., Bourge R.C. et al.; CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016; 387(10017): 453–61. Epub. 2015 Nov. 9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00723-0
19. Dickinson M.G., Allen L.A., Albert N.A. et al. Remote Monitoring of Patients With Heart Failure: A White Paper From the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *J. Card. Fail.* 2018; 24(10): 682–94. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.08.011
20. Amir O., Azzam Z.S., Gaspar T. et al. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016; 221: 841–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.323
21. Uriel N., Sayer G., Imamura T. et al. Relationship Between Noninvasive Assessment of Lung Fluid Volume and Invasively Measured Cardiac Hemodynamics. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(22): e009175. DOI: 10.1161/JAHA.118.009175
22. Amir O., Ben-Gal T., Weinstein J.M. et al. Evaluation of remote dielectric sensing (ReDS) technology-guided therapy for decreasing heart failure re-hospitalizations. *Int. J. Cardiol.* 2017; 240: 279–84. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.120 

Поступила / Received: 07.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 28.10.2021



# Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа

А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иркутск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ уровней галектина-3 в сыворотке крови больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) на фоне ревматоидного артрита и без такового, оценить возможные ассоциации с морфологическими и функциональными показателями миокарда.

**Дизайн:** одномоментное кросс-секционное исследование.

**Материалы и методы.** Исследуемая группа — 134 пациентки с ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ на фоне ревматоидного артрита, группа сравнения — 122 пациентки без ревматоидного артрита. У всех женщин была ХСН I–II классов по классификации The New York Heart Association. Диагноз ревматоидного артрита выставляли на основании рентгенологического и серологического исследований, с помощью которых определяли ревматоидный фактор, количество антител к циклическому цитруллинированному пептиду, уровень С-реактивного белка. Активность воспалительного процесса оценивали с помощью индекса DAS28 и визуально-аналоговой шкалы боли. Пациентки имели I–III рентгенологические стадии ревматоидного артрита по Штейнбрюккеру.

В качестве базисного противовоспалительного препарата для лечения артрита назначали метотрексат. Пациентки, не принимавшие метотрексат по причине развития побочных эффектов и/или индивидуальной непереносимости, принимали лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки. Дополнительно в терапии применяли нестероидные противовоспалительные препараты (энтерально, парентерально, местно). Проводили гематологические, биохимические и инструментальные исследования. Обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 10.0; в работе представлены статистически значимые результаты. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез —  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия в уровнях галектина-3: в исследуемой группе —  $17,6 \pm 9,8$  нг/мл, в группе сравнения —  $14,6 \pm 4,8$  нг/мл ( $p = 0,0004$ ). Найдены статистически значимые ассоциации галектина-3 с такими показателями, как конечнo-диастолический размер ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,02$ ), индекс массы миокарда ЛЖ ( $r = 0,05$ ;  $p = 0,001$ ) и предсердный натрийуретический пептид ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Пациентки с ХСН имели повышенные значения галектина-3 по сравнению с пациентками без артрита, а также ассоциации галектина-3 с некоторыми морфофункциональными показателями миокарда.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, коморбидность, галектин-3.

**Вклад авторов:** Анкудинов А.С. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Калягин А.Н. — коррекция дизайна исследования, внесение изменений в обсуждение и заключение, утверждение рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. Результаты анализа. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 12–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16



## Use of Galectin-3 in the Assessment of the Severity of Chronic Heart Failure Associated with Rheumatoid Arthritis. Results of the Analysis

A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin

Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8 3-go Iyulya Str., Irkutsk, Russian Federation 6644003

## ABSTRACT

**Study Objective:** To compare the galectin-3 levels in blood serum of patients with chronic heart failure (CHF) with moderately reduced left ventricular (LV) ejection fraction resulting from rheumatoid arthritis and without rheumatoid arthritis; to assess possible associations with morphological and functional characteristics of myocardium.

**Study Design:** Cross-sectional study.

**Materials and Methods.** The study group included 134 patients with CHF with moderately reduced LV ejection fraction resulting from rheumatoid arthritis; 122 patients without rheumatoid arthritis were controls. All patients had class I–II CHF (according to The New York

Анкудинов Андрей Сергеевич (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 6644003, Россия, г. Иркутск, ул. 3-го июля, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 2235-1846. <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>. E-mail: andruhin.box@ya.ru

Калягин Алексей Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 6644003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6737-0285. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>. E-mail: akalagin@yandex.ru

Heart Association classification). Rheumatoid arthritis was diagnosed on the basis of X-ray and serological examinations, which were used to measure rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibodies, C-reactive protein. Inflammation activity was assessed with the help of DAS28 index and a visual analogue scale of pain. Patients had X-ray stages I–III of rheumatoid arthritis (according to Steinbrocker).

Methotrexate was a basic anti-inflammatory drug for arthritis management. Patients who could not take methotrexate because of side effects and/or individual intolerance took Leflunomide 20 mg/day. Non-steroidal anti-inflammatory drugs were used as well (orally, parenterally, topically). Also, haematologic, biochemical and instrumental examinations were performed. Data were processed with the use of STATISTICA 10.0; the article shows only statistically significant results. The critical level of significance for statistical hypotheses testing was  $p < 0.05$ .

**Study Results.** Statistically significant differences were found in galectin 3 groups: study group —  $17.6 \pm 9.8$  ng/mL; control group —  $14.6 \pm 4.8$  ng/mL ( $p = 0.0004$ ). Statistically significant associations between galectin 3 and end-diastolic dimension ( $r = 0.02$ ;  $p = 0.02$ ), LV myocardial mass index ( $r = 0.05$ ;  $p = 0.001$ ), and atrial natriuretic peptide ( $r = 0.2$ ;  $p = 0.001$ ) were found.

**Conclusion.** Patients with CHF demonstrated increased galectin 3 levels vs patients without arthritis and associations between galectin-3 with some morphofunctional myocardium factors.

**Keywords:** chronic cardiac failure, rheumatoid arthritis, comorbidity, galectin-3.

**Contributions:** Ankudinov, A.S. — clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Kalyagin, A.N. — study design, amendments to discussion and conclusion, approval of the manuscript.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Use of Galectin-3 in the Assessment of the Severity of Chronic Heart Failure Associated with Rheumatoid Arthritis. Results of the Analysis. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 12–16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16

## ВВЕДЕНИЕ

Роль системных воспалительных процессов в течении сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается достаточно активно. Известно, что больные с данной ассоциацией имеют значимо повышенные риски сердечно-сосудистых осложнений<sup>1</sup>. В литературных источниках описывается значение аутоиммунного воспалительного процесса, в частности ревматоидного артрита (РА), не только как дестабилизирующего фактора ХСН, но и как причины ее возникновения. В пользу данной гипотезы выступают сведения о повышении уровня таких воспалительных маркеров, как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , галектин-3, что влечет риск новых случаев сердечной недостаточности и повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией. Кроме того, выявлено, что коморбидность вызывает хроническое воспаление низкой степени выраженности, опосредованное цитокинами эндотелия и повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

С учетом патогенетических и клинических особенностей течения сердечной недостаточности в данной группе пациентов одной из актуальных задач является изучение современных методов диагностики ХСН и маркеров ее прогноза на фоне аутоиммунных воспалительных процессов. Стандартизированные методы диагностики и оценки течения ХСН: ЭхоКГ и определение уровней натрийуретических пептидов (NT-proBNP) — безусловно, необходимы, однако для выявления более детальных клинических особенностей ХСН эти методы должны быть дополнены современными иммунологическими маркерами.

Активно изучаемым в отношении данной ассоциации маркером является галектин-3. Галектины — группа лектиновых белков, связывающих  $\beta$ -галактозиды. Галектин-3 проявляет плейотропные биологические функции, играя ключевую роль во многих физиологических и патологических процессах. Он участвует в развитии эмбриогенеза, адгезии, пролиферации клеток, апоптозе, сплайсинге матричной РНК, бактериальной колонизации и в модулировании иммунного ответа. Известно также, что уровень галектин-3, превышающий 17,8 нг/мл, ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода ХСН, что подчеркивает актуальность его

использования как возможного маркера декомпенсации у пациентов с ХСН на фоне РА [2, 3].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ уровней галектин-3 в сыворотке крови больных с ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ, развившейся в результате гипертонической болезни и ИБС, ассоциированных с РА, с таковой картиной у больных без РА; оценить возможные ассоциации с морфологическими и функциональными показателями миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 256 женщин. Набор участниц осуществляли в поликлинике № 1 на базе ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница» в период с марта по июль 2019 года при их визите к кардиологу и/или ревматологу; главный врач — Лялина Любовь Михайловна. В исследуемую группу вошли 134 пациентки с ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ на фоне РА, в группу сравнения — 122 пациентки с ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ без РА.

Пациентки прошли лабораторно-инструментальные исследования. С 8 до 9 часов утра натощак после 15-минутного отдыха у пациенток брали кровь из локтевой вены с помощью одноразовых вакуумных систем с активатором свертывания. Венозную кровь в специальных транспортных контейнерах своевременно доставляли в лабораторию (время доставки не превышало 60 минут после взятия крови). Сыворотку для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при  $-70^{\circ}\text{C}$ ; материал размораживали при необходимости не более одного раза.

Диагноз сердечной недостаточности был подтвержден с помощью клинических рекомендаций общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточности на основании симптомов, данных ЭхоКГ и уровня предсердных NT-proBNP. У всех пациенток была ХСН I–II классов по классификации The New York Heart Association<sup>2</sup>.

Диагноз РА выставляли на основании рентгенологического и серологического исследований, с помощью которых

<sup>1</sup> Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5–56. URL: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/712/466> (дата обращения — 12.12.2021).

<sup>2</sup> Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(56): 8–158. URL: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/243/244> (дата обращения — 17.10.2021).

определяли ревматоидный фактор, количество антител к циклическому цитруллинированному пептиду, уровень СРБ. Активность воспалительного процесса оценивали с помощью индекса DAS28 и ВАШ. Пациентки имели I–III рентгенологические стадии РА по Штейнбрökerу [4]<sup>3</sup>.

Основными препаратами для лечения ХСН являлись бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики. Использовали также статины. Дозировки и объем используемой терапии в группах не имел статистически значимых различий. В исследуемой группе пациентки принимали метотрексат,  $n = 101$  (75,4%), в качестве базисного противовоспалительного препарата для лечения РА. Средняя дозировка в неделю составила 12,9 (10; 20) мг/сут. Использовали также фолиевую кислоту в средней дозировке 5 мг в неделю. Пациентки, не принимавшие метотрексат по причине развития побочных эффектов и/или индивидуальной непереносимости,  $n = 33$  (24,6%), принимали лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки. Дополнительно применялись НПВП (энтерально, парентерально, местно).

Предварительно при включении в исследование женщины проходили индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 года.

Анализ полученного материала выполняли на достаточном объеме наблюдений: обе группы — более 100 пациенток. Обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценку характера распределения данных производили с помощью теста Колмогорова — Смирнова.

Количественные данные, имевшие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M)

и стандартного (SD) отклонений. Данные, имевшие признаки отличия по Гауссу, представлены в виде медиан (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей (25; 75%). Статистическую значимость различий между изучаемыми группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни.

Чтобы установить наличие и силу взаимосвязи двух признаков, использовали метод корреляции Пирсона, при условии, что данные имеют нормальное распределение. При ненормальном характере распределения данных использовали метод ранговой корреляции Спирмена [5].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез —  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Серологические показатели обследованных пациенток представлены в *таблице 1*. Анализ специфических показателей иммунновоспалительного процесса пациенток исследуемой группы представлен в *таблице 2*. Серологические показатели указывают на выраженность воспалительного процесса в исследуемой группе, что отражает степень активности РА.

Анализ морфофункциональных параметров миокарда, проведенный с помощью трансторакальной ЭхоКГ, не выявил статистически значимых различий (*табл. 3*).

Сравнительный анализ концентрации NT-proBNP выявил статистически значимые различия (*рис. 1*). Уровень NT-proBNP в группе пациенток с ХСН на фоне РА составил 306,7 (127,5; 349,3) пг/мл; в группе ХСН без РА — 488,7 (137; 512) ( $p = 0,02$ ).

На следующем этапе работы был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 у обследуемых пациенток. Результаты представлены на *рисунке 2*.

Таблица 1 / Table 1

Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка обследуемых пациенток, Me (Q1; Q3)  
ESR and CRP levels of the examined patients, Me (Q1; Q3)

Параметры / Parameters	Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с ревматоидным артритом / Chronic heart failure associated with rheumatoid arthritis (n = 134)	Хроническая сердечная недостаточность без ревматоидного артрита / Chronic heart failure without rheumatoid arthritis (n = 122)	p
Скорость оседания эритроцитов, мм/час Erythrocyte Sedimentation Rate, mm/hour	37 (24; 46)	9 (5; 12)	0,001
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	16,4 (6; 35)	0,9 (0,2; 1,7)	0,001

Таблица 2 / Table 2

Серологические и клинические показатели воспалительного синдрома, Me (Q1; Q3)  
Serological and clinical indicators of inflammatory syndrome, Me (Q1; Q3)

Параметры / Parameters			
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (Е/мл) / Cyclic citrullinated peptide antibodies (U/mL)	Ревматоидный фактор (МЕ/мл) / Rheumatoid factor (IU/mL)	DAS28	Визуально-аналоговая шкала / Visual analogue scale
159 (27,8; 200)	24 (0; 96)	5,3 (4,7; 5,8)	60 (50; 60)

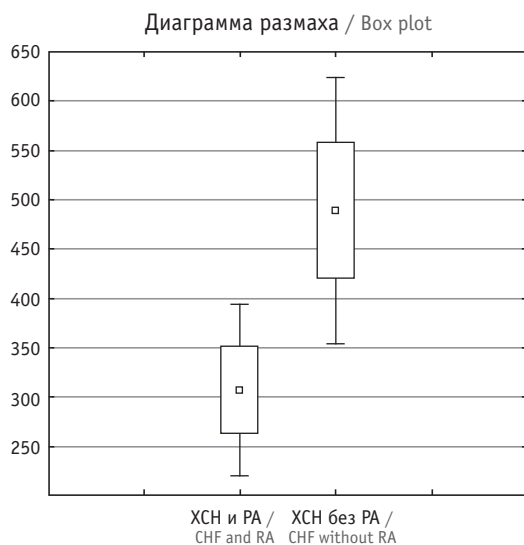
<sup>3</sup> Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html> (дата обращения — 25.09.2021).

Анализ морфофункциональных параметров миокарда,  $M \pm SD$   
 Analysis of morphological and functional parameters of myocardium,  $M \pm SD$

Параметры эхокардиографии / Echo parameters	Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с ревматоидным артритом / Chronic heart failure associated with rheumatoid arthritis (n = 134)	Хроническая сердечная недостаточность без ревматоидного артрита / Chronic heart failure without rheumatoid arthritis (n = 122)	p
Конечный диастолический размер, мм / End-diastolic diameter, mm	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4	0,4
Конечный систолический размер, мм / End-systolic diameter, mm	3,5 ± 0,5	3,3 ± 0,6	0,2
Задняя стенка левого желудочка, мм / Left ventricular posterior wall, mm	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,09	0,7
Межжелудочковая перегородка, мм / Interventricular septum, mm	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,08	0,4
Индекс массы миокарда левого желудочка, г / Left ventricular mass index, g	149 ± 16,6	149,5 ± 21,5	0,9
Фракция выброса левого желудочка, % / Left ventricular ejection fraction, %	44,6 ± 6,4	43,06 ± 8,6	0,7
Соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий / Ratio of early diastolic left ventricular filling velocity and atrial systole filling velocity	0,9 ± 0,6	0,8 ± 0,7	0,7

Рис. 1. Сравнительный анализ уровней натрийуретических пептидов, пг/мл. Здесь и далее — иллюстрации авторов

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; РА — ревматоидный артрит  
 Fig. 1. Comparative analysis of NT-proBNP, pg/mL. All illustrations in the paper courtesy of the authors  
 Note. CHF: chronic heart failure; RA: rheumatoid arthritis



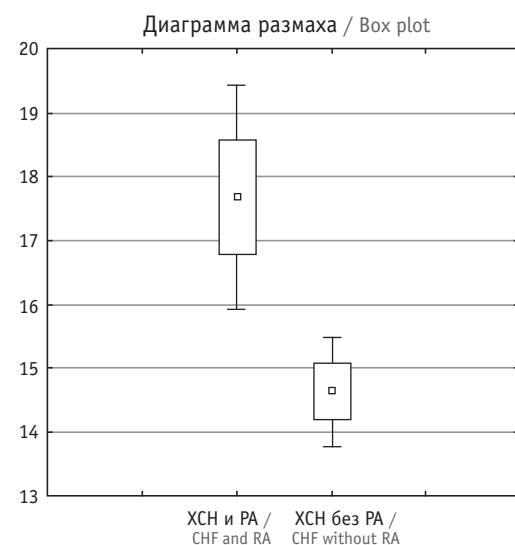
Выявлены статистически значимые различия: в исследуемой группе уровень галектина-3 составил  $17,6 \pm 9,8$  нг/мл, в группе сравнения —  $14,6 \pm 4,8$  нг/мл ( $p = 0,0004$ ).

На заключительном этапе работы был проведен поиск ассоциаций галектина-3 с морфофункциональными пока-

Рис. 2. Сравнительный анализ галектина-3, нг/мл.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; РА — ревматоидный артрит  
 Fig. 2. Comparative analysis of galectin-3, ng/mL.  
 Note. CHF: chronic heart failure; RA: rheumatoid arthritis

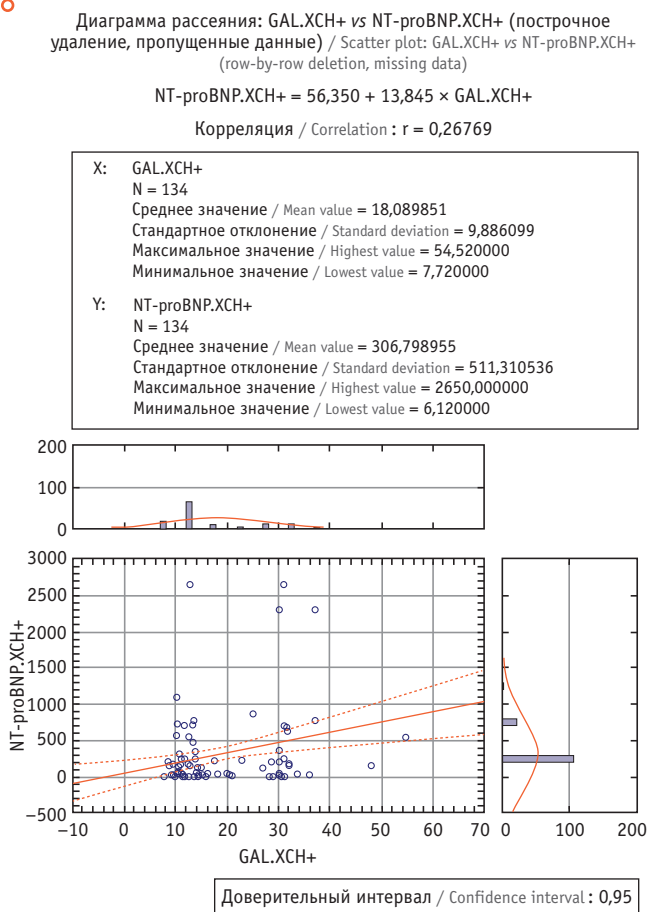
□ среднее / mean  
 □ среднее ± стандартная ошибка / mean ± standard error  
 ▬ среднее ± 1,96 × стандартная ошибка / mean ± 1,96 × standard error



зателями миокарда. Выявлены статистически значимые ассоциации с конечно-диастолическим размером ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,02$ ), индексом массы миокарда ЛЖ ( $r = 0,05$ ;  $p = 0,001$ ) и NT-proBNP ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,001$ ). Ассоциация с NT-proBNP представлена на рисунке 3.



Рис. 3. Ассоциация галектина-3 и натрийуретических пептидов  
Fig. 3. Association of galectin-3 and NT-proBNP



Математические данные указывают на увеличение уровня NT-proBNP при росте концентрации галектина-3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Значение коморбидных ассоциаций в течении ХСН является актуальной темой для исследований по сегодняшний день. Несмотря на то что ее активно изучают, ряд вопросов остается без однозначных ответов. Например, отсутствуют утвержденные международные и отечественные рекомендации

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11(12): 693–704. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.112
- Гямджян К.А., Кукес В.Г. Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. *CardioСomatika.* 2017; 8(4): 5–10. [Giamdzian K.A. Kukes V.G. The role of galectin-3 in the diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy of chronic heart failure. *Cardiosomatics.* 2017; 8(4): 5–10 (in Russian)]
- Hilman Z.A., Lukman Z.A., Ika P.W. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017; 90(2): 129–32. DOI: 10.15386/cjmed-751
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(9): 1580–8. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA (3-е издание). М.: Издательство Медиа Сфера; 2006. 305 с. [Rebrova O.U. Statistical analysis of medical data. The use of the STATISTICA software package (3rd edition). Media Sphere; 2006. 305 p.]

по диагностике и ведению ХСН на фоне аутоиммунного воспалительного синдрома, а также шкалы и унифицированные маркеры прогноза.

Результаты проведенного нами исследования не выявили статистически значимых различий в эхо-параметрах между исследуемыми пациентками. Однако в исследуемой группе выявлен статистически значимо меньший уровень NT-proBNP по сравнению с группой сравнения. Возможно, данный феномен обусловлен влиянием базисной противовоспалительной терапии РА, который также описан в других публикациях по данной теме [6, 7].

Использование галектина-3 для оценки активности РА отмечено в современных публикациях [8, 9]. Способность галектина-3 демонстрировать выраженность процессов фиброобразования миокарда логично указывает на необходимость его применения в оценке течения ХСН на фоне РА. В исследуемой группе уровень галектина-3 был статистически значимо выше, чем в группе сравнения. При оценке возможных ассоциаций галектина-3 с морфофункциональными параметрами миокарда выявлены прямые корреляции с такими показателями, как конечно-диастолический размер и индекс массы миокарда ЛЖ. Корреляция с индексом массы миокарда ЛЖ, вероятно, также подтверждает прогрессирование процессов фиброобразования миокарда на фоне хронического воспалительного процесса, а ассоциация с NT-proBNP, по нашему мнению, может косвенно указывать на повышенный риск декомпенсации ХСН на фоне РА.

Пациенты с ХСН на фоне РА имеют значимо меньшие показатели NT-proBNP по сравнению с пациентами без РА, что, вероятно, обусловлено приемом метотрексата, но при этом они имеют повышенный уровень галектина-3 и статистически значимые ассоциации маркера с важными показателями течения ХСН, указывающими на возможный риск ее декомпенсации. Полученные результаты говорят о необходимости проспективных исследований для оценки динамики течения ХСН и роли вышеуказанных параметров в прогнозировании заболевания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХСН и РА на фоне хронического воспалительного процесса имеют повышенные значения галектина-3 по сравнению с пациентами без артрита, а также ассоциации галектина-3 с конечно-диастолическим размером, индексом массы миокарда ЛЖ и NT-proBNP, что, возможно, в перспективе может указывать на повышенные риски декомпенсации ХСН.

- Rebrova O.U. Statistical analysis of medical data. The use of the STATISTICA software package (3rd edition). Media Sphere; 2006. 305 p.]
- Gong K., Zhang Z., Sun X. et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am. Heart J.* 2006; 151(1): 62–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.02.040
- Løgstrup B.B., Masic D., Laurbjerg T.B. et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study. *Scand. J. Rheumatol.* 2017; 46(6): 432–40. DOI: 10.1080/03009742.2016.1249941
- Mendez-Huergo S.P., Hockl P.F., Stupirski J.C. et al. Clinical Relevance of Galectin-1 and Galectin-3 in Rheumatoid Arthritis Patients: Differential Regulation and Correlation With Disease Activity. *Front. Immunol.* 2019; 9: 3057. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03057
- Xie Q., Ni M., Wang S.-C. Galectin-3, A Potential Therapeutic Target For Rheumatoid Arthritis? *Scand. J. Immunol.* 2018; 87(2): 108. DOI: 10.1111/sji.12631

Поступила / Received: 13.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 11.10.2021



# Роль статинотерапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике

Ю.А. Карпов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть роль статинотерапии, в том числе в составе комбинированной липид-снижающей терапии, в снижении риска развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений.

**Основные положения.** К основным факторам риска развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ относятся артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и др. Профилактика сердечно-сосудистых событий с помощью модификации факторов сердечно-сосудистого риска является главной темой недавно представленных новых рекомендаций Европейского кардиологического общества по предупреждению ССЗ в реальной клинической практике. Липид-снижающая терапия на основе статинов с обязательным присоединением при необходимости эзетимиба и ингибиторов субтилизина/кексина конвертазы пропротеина 9-го типа является одним из наиболее эффективных и безопасных направлений как первичной, так и вторичной профилактики.

**Заключение.** Более раннее начало статинотерапии и более интенсивное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в соответствии со степенью сердечно-сосудистого риска позволяют не только предупредить сердечно-сосудистые осложнения, но и увеличить продолжительность жизни.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, холестерин липопротеинов низкой плотности, атеросклероз, статины, розувастатин, профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Карпов Ю.А. Роль статинотерапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 17–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-17-27

## The Role of Statins in Prevention of Cardiovascular Diseases in Real Clinical Practice

Yu.A. Karpov

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

## ABSTRACT

**Objective:** To discuss the role of statins, also as a part of a combined lipid-lowering therapy, in reduction of the risk of atherosclerosis and associated cardiovascular diseases and complications.

**Key Points.** Main risk factors of atherosclerosis and associated cardiovascular diseases (CVDs) are arterial hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, etc. Prevention of cardiovascular events by modifying cardiovascular risk factors is a focal point in the recent new recommendations developed by the European Society of Cardiology for prevention of CVDs in real clinical practice. Statin-based lipid-lowering therapy with mandatory addition of Ezetemibe and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors, where needed, is one of the most efficient and safe approaches both in primary and secondary prevention.

**Conclusion.** Early statins initiation and more intense LDL cholesterol lowering depending on the cardiovascular risk severity allow not only preventing cardiovascular complications, but also increasing life expectancy.

**Keywords:** cardiovascular diseases, LDL cholesterol, atherosclerosis, statins, Rosuvastatin, prevention of cardiovascular complications.

**Conflict of interest:** The author declares that he does not have any conflict of interests.

**For citation:** Karpov Yu.A. The Role of Statins in Prevention of Cardiovascular Diseases in Real Clinical Practice Doctor.Ru. 2021; 20(11): 17–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-17-27

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, по-прежнему остаются основными причинами заболеваемости и смертности в мире, в том числе в Российской Федерации [1, 2]. За последние несколько десятилетий выявлены основные факторы риска развития ССЗ, в том числе АГ, гиперхолестеринемия, СД и др. [3]. И хотя

наиболее доступным и эффективным способом профилактики ССЗ является постоянное поддержание здорового образа жизни, за последние десятилетия разработаны эффективные и безопасные методы коррекции факторов риска, например антигипертензивные, липид-снижающие, сахароснижающие и другие лекарственные препараты.

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 8961-9362. <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>. E-mail: [yuri\\_karpov@inbox.ru](mailto:yuri_karpov@inbox.ru)



Тем не менее распространенность нездорового образа жизни по-прежнему высока, а факторы сердечно-сосудистого риска недостаточно активно модифицируются, в том числе у пациентов, которые считаются подверженными высокому и очень высокому сердечно-сосудистому риску [1].

Когда диетические мероприятия и модификация образа жизни недостаточны для снижения риска атеросклеротических ССЗ, требуется фармакотерапия. Предотвращение сердечно-сосудистых событий (осложнений) путем уменьшения риска ССЗ является главной темой недавно представленных новых рекомендаций Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) по предупреждению ССЗ в реальной клинической практике [3].

С помощью новых рекомендаций ESC предполагается решить следующие задачи: создание единого документа по первичной профилактике для первичного звена и стационаров; персонализация сердечно-сосудистой профилактики вместо принципа «Один размер подходит всем»; внимание к вопросам профилактики у лиц пожилого возраста; вовлечение пациента, совместное принятие решений; обновление шкалы (предикторов) сердечно-сосудистого риска (SCORE2, SCORE2-OP); оценка потенциальных расходов/стоимости профилактических программ [3].

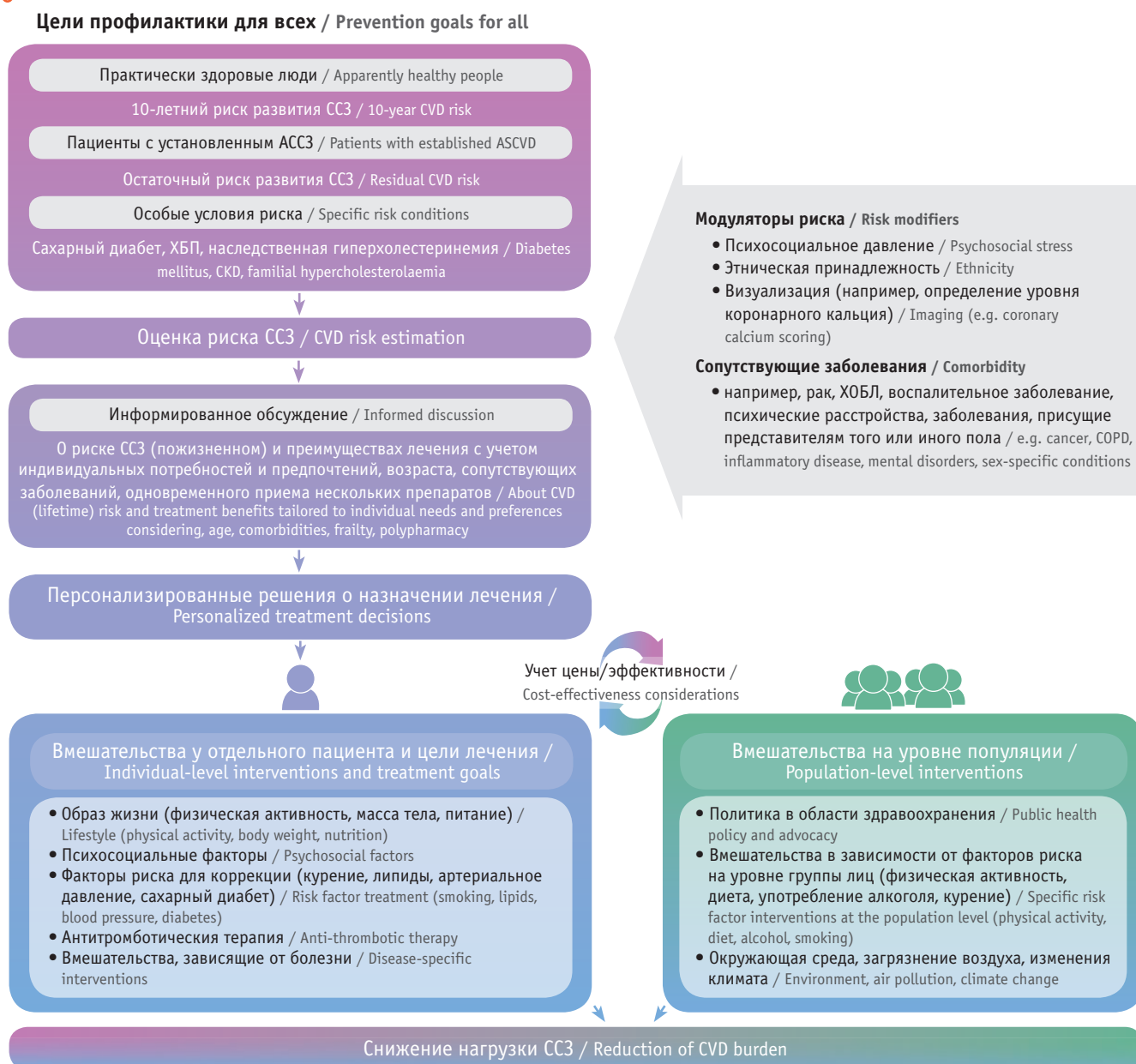
В центральной иллюстрации этих рекомендаций отражен поэтапный подход к комплексной оценке сердечно-сосудистого риска, на который планируется влиять (рис. 1). С целью

Рис. 1. Поэтапный подход и комплексная оценка сердечно-сосудистого риска, на который планируется оказать влияние [3].

Примечание: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Fig. 1. Staggered approach and complex evaluation of the cardiovascular risk in question [3].

Note. ASCVD — atherosclerotic cardiovascular disease, CVD — cardiovascular disease, CKD — chronic kidney disease, COPD — chronic obstructive pulmonary disease



**Модуляторы риска / Risk modifiers**

- Психосоциальное давление / Psychosocial stress
- Этническая принадлежность / Ethnicity
- Визуализация (например, определение уровня коронарного кальция) / Imaging (e.g. coronary calcium scoring)

**Сопутствующие заболевания / Comorbidity**

- например, рак, ХОБЛ, воспалительное заболевание, психические расстройства, заболевания, присущие представителям того или иного пола / e.g. cancer, COPD, inflammatory disease, mental disorders, sex-specific conditions

упрощенного использования конкретных алгоритмов по снижению риска ССЗ предложено классифицировать людей на три категории:

- 1) практически здоровые люди (отсутствуют ССЗ и факторы их риска);
- 2) пациенты с установленным диагнозом связанного с атеросклерозом ССЗ;
- 3) больные, имеющие специфические факторы риска ССЗ (СД, хроническую болезнь почек и гиперхолестеринемия).

### КЛАССИФИКАЦИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нынешние клинические рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике сосредоточены главным образом, но не исключительно, на риске и профилактике ССЗ. Сюда входят факторы риска, прогнозирование и модификаторы риска, а также клинические состояния, при которых часто повышается вероятность возникновения ССЗ. Выявление пациентов, которые получают наибольшую пользу от коррекции факторов риска ССЗ, имеет решающее значение для эффективности профилактических мероприятий [3].

В целом чем выше абсолютный риск ССЗ, тем выше абсолютная польза от коррекции факторов риска и, следовательно, тем меньше число случаев, которые необходимо пролечить, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое событие (осложнение) в течение определенного времени.

### НОВАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Практически здоровые люди — это лица без установленного диагноза ССЗ, СД 2 типа или тяжелых сопутствующих заболеваний. В клинических рекомендациях по профилактике ESC 2016 года [4] алгоритм оценки системного коронарного риска (шкала SCORE) использовался для определения

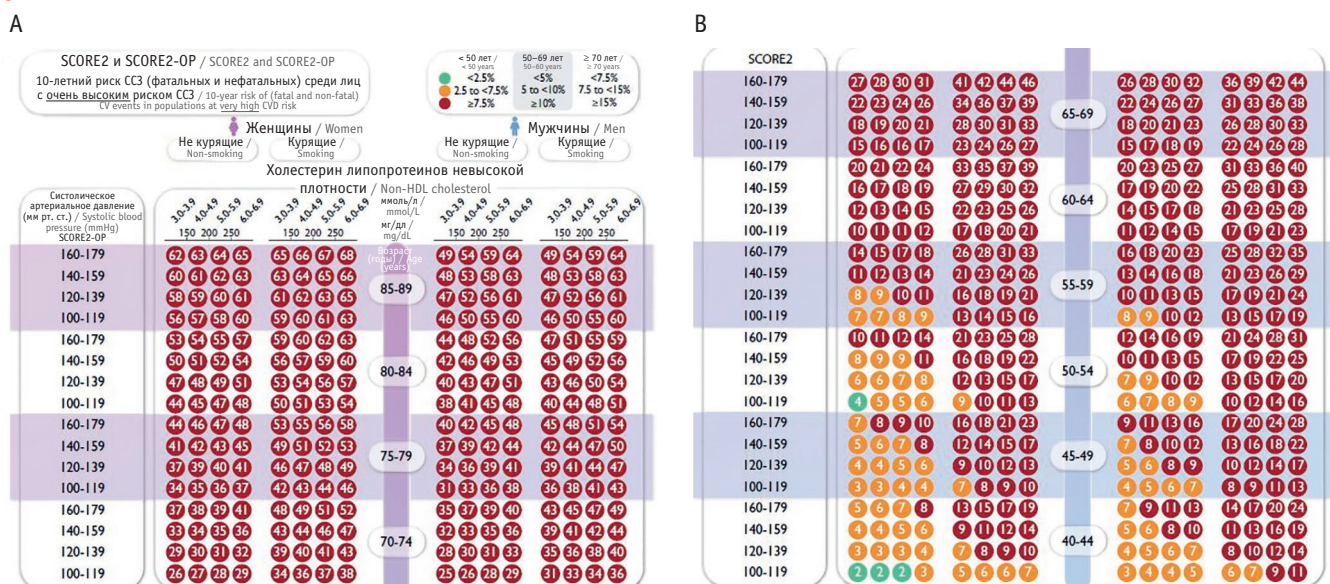
10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Однако заболеваемость ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт) в сочетании с сердечно-сосудистой смертностью лучше отражает общее бремя ССЗ. Обновленная шкала SCORE — SCORE2 и SCORE2-OP, используемая в новых рекомендациях (рис. 2), оценивает 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет и 70–89 лет соответственно с факторами риска, которые не лечились или находились в стабильном состоянии в течение нескольких лет [5].

Несколько конкретных соображений применимы к оценке риска ССЗ у пожилых людей. Во-первых, связь между классическими факторами риска, такими как дислипидемия и АГ, с риском развития ССЗ ослабевает с возрастом [6]. Во-вторых, выживаемость без ССЗ постепенно отделяется от общей выживаемости с увеличением возраста, поскольку риск смертности и без ССЗ возрастает («конкурирующий риск») [7]. По этим причинам традиционные модели риска, которые не учитывают конкурирующий риск смерти, не связанной с ССЗ, как правило, переоценивают фактический 10-летний риск ССЗ, а следовательно, и потенциальную пользу лечения [8]. С помощью шкалы SCORE2-OP определяют 5-летний и 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте > 70 лет [9].

### ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ КАК ГЛАВНЫЙ И НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА

При рассмотрении рекомендаций видно, что выявление и коррекция гиперхолестеринемии имеют огромное значение в профилактике ССЗ и у практически здоровых людей, и особенно у пациентов с атеросклерозом и ССЗ на его основе [3].

Рис. 2. Шкалы для оценки риска фатальных (сердечно-сосудистой смерти) и нефатальных (инфаркта миокарда, инсульта) атеросклеротических сердечно-сосудистых событий: А — SCORE2-OP, В — SCORE2 [3].  
Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE2 — систематическая оценка риска заболеваний коронарной артерии 2, SCORE2-OP — систематическая оценка риска заболеваний коронарной артерии 2 у пожилого населения  
Fig. 2. Scale for evaluation of fatal (cardiovascular death) and non-fatal (myocardial infarction, stroke) atherosclerotic cardiovascular events: A — SCORE2-OP, B — SCORE2 [3].  
Note. CV — cardiovascular, CVD — cardiovascular disease, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Estimation 2, SCORE2-OP — Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons



Причинная роль ХС ЛПНП и других липопротеинов, содержащих аполипопротеин В (апоВ), в развитии ССЗ получила подтверждение в генетических, наблюдательных и интервенционных (на фоне липид-снижающих препаратов) исследованиях, что констатировано в первом консенсусном документе европейских экспертов по атеросклерозу [10].

Однако каковы ключевые биологические механизмы, лежащие в основе центральной роли ХС ЛПНП в сложной патофизиологии ССЗ, хронического и многогранного процесса на протяжении всей жизни, который в итоге завершается атеротромботическим событием? Во втором консенсусном документе, опубликованном в 2020 году, рассматриваются факторы, модулирующие атерогенность ХС ЛПНП в процессе проникновения в артериальную стенку, и последующее влияние частиц ЛПНП на атерогенный процесс внутри стенки артерий [11].

Хотя ХС ЛПНП однозначно признается основной движущей силой в развитии связанных с атеросклерозом ССЗ и их основных клинических последствий [10, 12], появляются доказательства причинной роли других липопротеинов, содержащих апоВ. Подробное рассмотрение различных механизмов, с помощью которых эти липопротеины, в том числе богатые триглицеридами (ТГ) липопротеины и их остатки, часто называемые липопротеинами промежуточной плотности и липопротеином (а), вносят вклад не только в основной патофизиологический механизм ССЗ, но и, потенциально, в атеротромботические события [13, 14].

Повышенный уровень ХС ЛПНП формирует риск ССЗ, который возрастает с увеличением концентрации ХС ЛПНП и продолжительности воздействия [15, 16]. Используя данные исследования CARDIA (Риск развития коронарной болезни у молодых взрослых), М.Ж. Domanski и соавт. оценили взаимосвязь площади под кривой ХС ЛПНП в зависимости от возраста с риском развития ССЗ и модуляцией риска по времени в зависимости от площади накопления — отличается ли увеличение риска для одного и того же прироста площади в разном возрасте [17].

В проспективное исследование CARDIA включены 4958 бессимптомных взрослых в возрасте от 18 до 30 лет, в 1985–1986 годах. Во время медианного 16-летнего наблюдения после 40 лет у 275 участников произошло одно из событий, составивших первичную конечную точку (комбинация нефатальной ИБС, инсульта, транзиторной ишемической атаки, госпитализации с сердечной недостаточностью, реваскуляризации сердца, вмешательства при заболеваниях периферических артерий или сердечно-сосудистой смерти).

После поправки на пол, расу и традиционные факторы риска площадь под кривой ХС ЛПНП по сравнению с кривой возраста и временной кривой, область накопления (наклон кривой ХС ЛПНП) были значительно связаны с риском развития сердечно-сосудистого события (отношение рисков — 1,053;  $p < 0,0001$  на 100 мг/дл × лет; отношение рисков — 0,797 мг/дл/год;  $p = 0,045$  соответственно).

Таким образом, показано, что риск развития ССЗ зависит от кумулятивного предшествующего воздействия ХС ЛПНП и, независимо, от временного хода накопления области. Та же самая область, накопленная в более молодом возрасте, привела к большему увеличению риска, чем накопленная в старшем возрасте, что особо подчеркивает важность оптимального контроля уровня ХС ЛПНП начиная с раннего возраста [17].

Другим ключевым признаком ХС ЛПНП как фактора риска ССЗ являются данные о том, что длительное снижение концентрации ХС ЛПНП связано с более низким риском ССЗ во всем изученном диапазоне, причем результаты рандо-

мизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что даже при таких низких уровнях ХС ЛПНП, как  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл), продолжается безопасное уменьшение риска ССЗ [18].

Поскольку абсолютная выгода зависит от базового риска и абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП, у больных с существенным риском он может быть смягчен путем более интенсивного уменьшения уровня ХС ЛПНП [19]. В рекомендациях отмечается:

1) относительное снижение риска ССЗ пропорционально абсолютному размеру изменения уровня ХС ЛПНП, независимо от препарата или препаратов, используемых для достижения такого изменения [20];

2) абсолютная польза от уменьшения содержания ХС ЛПНП зависит от абсолютного его снижения и от абсолютного риска ССЗ, поэтому даже небольшое абсолютное уменьшение концентрации ХС ЛПНП может быть полезным для пациентов с высоким или очень высоким риском [21];

3) ХС липопротеинов невысокой плотности (ЛПнеВП) охватывает все атерогенные (содержащие апоВ) липопротеины и рассчитывается так: общий ХС – ХС ЛПВП = ХС ЛПнеВП.

Взаимосвязь между уровнем ХС ЛПнеВП и риском ССЗ по крайней мере так же сильна, как взаимосвязь с уровнем ХС ЛПВП. Определение содержания ХС ЛПнеВП дает, по сути, ту же информацию, что и оценка концентрации апоВ плазмы [22, 23]. Уровни ХС ЛПнеВП используются в качестве исходных данных в новых шкалах оценки системного коронарного риска SCORE2 и SCORE2-OP.

Содержание ХС ЛПВП обратно пропорционально риску ССЗ, но очень высокие уровни ХС ЛПВП могут сигнализировать о повышенном риске ССЗ. Однако до сих пор нет доказательств того, что рост уровня ХС ЛПВП в плазме снижает риск ССЗ [24, 25]. ХС ЛПВП, тем не менее, является полезным биомаркером для уточнения оценки риска с использованием шкалы SCORE2.

Шкала SCORE2 не может быть использована для пациентов с генетическим нарушением липидного обмена, таким как семейная гиперхолестеринемия. Конкретные пороговые значения и целевые показатели ХС ЛПНП рекомендуются независимо от предполагаемого риска ССЗ у пациентов с семейной гиперхолестеринемией или другими редкими/генетическими нарушениями липидного обмена.

### СТРАТЕГИИ БОРЬБЫ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

Наличие дислипидемии, вторичной по отношению к другим состояниям, должно быть исключено до начала лечения, так как терапия основного заболевания может устранить или уменьшить выраженность гиперлипидемии без назначения липид-снижающих препаратов [3, 18]. Это особенно важно в случае гипотиреоза. Вторичные дислипидемии также могут быть вызваны злоупотреблением алкоголем, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек, лекарственными препаратами (например, кортикостероидами). Следует отметить, что оптимизация образа жизни имеет решающее значение для всех пациентов с уровнем липидов выше оптимального.

#### Стратегии контроля уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

Диетические факторы влияют на развитие ССЗ либо напрямую, либо через воздействие на традиционные факторы риска, такие как высокие уровни липидов плазмы, АД

или глюкозы. Данные эпидемиологических исследований показывают, что большее потребление фруктов, не содержащих крахмал овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых продуктов наряду с меньшим потреблением красного и обработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли связано с более низкой частотой ССЗ [26]. Кроме того, замена животных жиров, включая молочный жир, растительными источниками жиров и полиненасыщенными жирными кислотами может снизить риск развития ССЗ [27]. Такие рекомендации следует дать всем людям независимо от степени сердечно-сосудистого риска.

### Препараты для лечения дислипидемий

В настоящее время доступные гиполипидемические препараты включают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот (не зарегистрированы в Российской Федерации), селективные ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) и ингибиторы субтилизина/кексина пропротеиновой конвертазы 9-го типа (PCSK9) (подкожное введение алирокумаба или эволокумаба 1 раз в 2–4 недели) [3, 18, 28].

Бемпедоевая кислота, ингибитор синтеза ХС для приема внутрь, недавно была одобрена в нескольких странах (в Российской Федерации не зарегистрирована). Препарат в основном предназначен для приема в комбинации с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов. Результаты исследований по оценке эффективности влияния бемпедоевой кислоты на риск ССЗ ожидаются в конце 2022 года [3].

Инклизиран, новая малая интерферирующая РНК, способствует снижению уровня ХС ЛПНП на 50–55% при подкожном применении 2 раза в год либо на фоне статинов, либо без других гиполипидемических средств лечения при хорошей переносимости. Этот препарат одобрен в нескольких европейских странах (в Российской Федерации не зарегистрирован). Данные по влиянию инклизирана на сердечно-сосудистые исходы ожидаются в 2023 году [3].

Следует напомнить, что ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП в ответ на монотерапию, как правило, с помощью статинов или их комбинации с другими липид-снижающими препаратами, показанное в *таблице*, может сильно различаться у разных людей [18]. Поэтому рекомендуется

контролировать влияние терапии на содержание ХС ЛПНП с его оценкой через 4–6 недель после начала или изменения любой стратегии лечения.

### Статины как препараты первого выбора в лечении гиперхолестеринемии

Контролировать уровень ХС стало возможно с появлением статинов, которые и в настоящее время являются основным классом липид-снижающих препаратов [3, 18]. Они уменьшают синтез ХС в печени за счет конкурентного ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы, ограничивающего скорость биосинтеза ХС. Наблюдаемое в этой ситуации снижение содержания внутриклеточного ХС способствует увеличению экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что сопровождается усилением поглощения ХС ЛПНП из крови и снижением его концентрации в плазме, а также других липопротеинов, содержащих апоВ, включая частицы, богатые ТГ.

Несмотря на принадлежность по механизму действия к одному классу, статины отличаются по липофильности и некоторым другим характеристикам, среди которых в практическом отношении наибольшее значение имеет липид-снижающая активность. По выраженности холестерин-снижающего действия статины подразделяются на препараты для интенсивной (розувастатин, аторвастатин), средней интенсивности (питавастатин, симвастатин, правастатин) и умеренной интенсивности (флувастатин, ловастатин) терапии.

В связи с тем, что в последние годы взят курс на интенсификацию липид-снижающей терапии, препараты с более высокой эффективностью занимают приоритетные позиции, причем не только в лечении пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, но и у лиц с менее высоким риском, в том числе в рамках первичной профилактики [18].

Статины не только существенно снижают концентрацию ХС ЛПНП, но обычно и уменьшают уровень ТГ на 10–20% от исходных значений [29]. Более мощные статины (розувастатин, аторвастатин и питавастатин) способствуют устойчивому снижению уровня ТГ, особенно в высоких дозах, у пациентов с их повышенным содержанием, у которых абсолютный риск и, следовательно, абсолютное снижение риска больше.

Механизм уменьшения концентрации ТГ до конца не выяснен, но, по-видимому, он частично независим от пути, реализуемого через рецепторы ЛПНП. Он может включать в себя

Таблица / Table

### Ожидаемое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) при моно- и комбинированной терапии [18]

Expected LDL cholesterol lowering with monotherapy and combined therapy [18]

Терапия / Therapy	Снижение уровня ХС ЛПНП / LDL cholesterol lowering, %
Умеренная статинотерапия / Moderate statin therapy	≈ 30
Интенсивная статинотерапия / Intense statin therapy	≈ 50
Интенсивная статинотерапия + эзетимиб / Intense statin therapy + Ezetemibe	≈ 65
Ингибиторы субтилизин/кексин пропротеиновой конвертазы 9-го типа (PCSK9) / Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors	≈ 60
Ингибиторы PCSK9 + интенсивная статинотерапия / PCSK9 inhibitors + intense statin therapy	≈ 75
Ингибиторы PCSK9 + интенсивная статинотерапия + эзетимиб / PCSK9 inhibitors + intense statin therapy + Ezetemibe	≈ 85

регуляцию поглощения ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) гепатоцитами, а также снижение скорости биосинтеза ЛПОНП; эти эффекты, вероятно, зависят от концентрации ЛПОНП до начала лечения [30].

По данным метаанализа, в зависимости от дозы соответствующих статинов повышение уровня ХС ЛПВП варьировало от 1% до 10% [31]. Однако с учетом выраженного опосредованного статинами уменьшения уровня атерогенных липопротеинов, содержащих апоВ, относительно небольшое влияние на уровень ХС ЛПВП может способствовать общему наблюдаемому снижению риска ССЗ в исследованиях со статинами, но степень этого влияния не может быть достоверно определена.

Представляет интерес воздействие статинов на еще один атерогенный липопротеин — липопротеин (а). Статины лишь незначительно влияют на его уровень в плазме крови, причем есть данные как об отсутствии действия на концентрацию липопротеина (а), так и об увеличении его уровня после лечения статинами [32, 33]. Механизмы, с помощью которых статины повышают содержание окисленных фосфолипидов в липопротеине (а), требуют дальнейшего изучения.

Помимо основного липид-снижающего действия статинов, выделяют и другие, плейотропные, эффекты [34, 35], среди которых потенциально важными для профилактики ССЗ могут быть противовоспалительные и антиоксидантные. Хотя эти эффекты продемонстрированы *in vitro* и в экспериментальных исследованиях, их клиническая значимость остается недоказанной [36, 37].

В качестве примера противовоспалительного действия розувастатина можно представить результаты крупнейшего исследования JUPITER [38]. В него включались лица с факторами риска, но без ССЗ, с уровнем ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л и концентрацией СРБ > 2,0 мг/л. Всего включены 17 802 пациента, рандомизированных для приема розувастатина в дозе 20 мг и плацебо.

Исследование завершилось досрочно со снижением риска событий первичной конечной точки (ИМ, инсульта, реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или сердечно-сосудистой смерти) на 44% (отношение рисков — 0,56; 95%-ный ДИ: 0,46–0,69;  $p < 0,00001$ ), включая уменьшение риска смерти от всех причин на 20% (отношение рисков — 0,80; 95%-ный ДИ: 0,67–0,97;  $p = 0,02$ ) [38]. Благоприятные эффекты наблюдались во всех оцениваемых подгруппах.

В группе розувастатина не было значительного увеличения частоты миопатии или онкозаболеваний, но наблюдалась более высокая частота СД, о чем сообщил врач.

В этом исследовании у практически здоровых людей без гиперлипидемии, но с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ розувастатин значительно снизил частоту основных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, убедительно продемонстрирован не только выраженный липид-снижающий эффект (уменьшение уровня ХС ЛПНП на 50%), но и противовоспалительное действие розувастатина (снижение уровня СРБ на 37%), что указывает на участие воспаления в развитии атеросклероза и его тромботических осложнений.

Розувастатин в дозе 10 мг был изучен в другом крупномасштабном исследовании HOPE-3, в которое включены более 12,5 тыс. пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений (АГ — у 37%, нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак — у 12,7%, СД — у 6%, курение — у 27%, низкий уровень ХС

ЛПВП — у 36%,отягощенный семейный анамнез по ИБС — у 26%) [39]. Средний уровень общего ХС составил 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,3 ммоль/л, медиана высокочувствительного СРБ — 2,0 мг/л.

В липид-снижающей части этого исследования в группе получавших розувастатин риск событий первичной конечной точки (ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти) был ниже на 24%, число госпитализаций по поводу ССЗ — на 25%, уровень высокочувствительного СРБ — на 0,19 мг/л. В этом исследовании впервые продемонстрирована эффективность статинов (розувастатина 10 мг) у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском, рассчитанным на основании клинических шкал [39].

В 2021 году опубликованы результаты отдаленного наблюдения за участниками исследования HOPE-3 после его завершения [40]. Интерес к продолжению наблюдения за участниками клинических исследований связан с тем, что результаты, полученные в период активного лечения, могут не отражать его долгосрочные эффекты [41]. В частности, статины могут вызвать структурные изменения в сосудистой стенке, такие как изменения морфологии и состава атером, которые способны привести к пролонгации или усилению преимуществ во время дальнейшего наблюдения [42–44].

Исследователи предположили, что даже после прекращения активного лечения в рамках исследования преимущества статинов будут сохраняться или усиливаться в течение нескольких лет. Отслеживание долгосрочных последствий профилактических стратегий имеет большое значение как для здравоохранения в целом, так и для конкретных пациентов.

После рандомизированного периода лечения (5,6 года) участникам было предложено продолжение наблюдения в течение 3,1 года (в общей сложности 8,7 года) [40]. Первой конечной точкой на протяжении всего периода наблюдения была комбинация ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (МАСЕ-1), а в дополнительную первичную конечную точку вошли события МАСЕ-1 плюс остановка сердца с последующей реанимацией, сердечная недостаточность или коронарная реваскуляризация (МАСЕ-2).

В общей сложности 9326 (77,7%) из 11 994 участников HOPE-3 согласились находиться под более длительным наблюдением. В течение дополнительного наблюдения у больных, первоначально рандомизированных для получения розувастатина 10 мг (для сравнения с плацебо), дополнительно снижался риск событий первичной конечной точки МАСЕ-1 на 20% (95%-ный ДИ: 0,64–0,99) и МАСЕ-2 на 17% (95%-ный ДИ: 0,68–1,01).

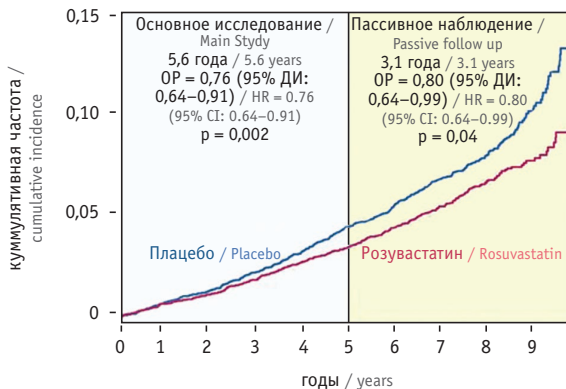
В целом за 8,7 года наблюдения риск МАСЕ-1 уменьшился на 21% (95%-ный ДИ: 0,69–0,90,  $p = 0,005$ ), МАСЕ-2 — тоже на 21% (95%-ный ДИ: 0,69–0,89,  $p = 0,002$ ) (рис. 3).

Был сделан вывод о том, что преимущества при лечении розувастатином по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистых событий продолжают нарастать в течение как минимум 3 лет после прекращения рандомизированного лечения у лиц исходно без ССЗ, что указывает на унаследованный эффект [40].

Эти результаты согласуются с ранее установленным влиянием снижения уровня ХС ЛПНП с помощью статинов на структуру артериальной стенки, морфологию и состав атеросклеротических бляшек, что может объяснить длительный эффект даже после прекращения терапии [45, 46]. Статины могут уменьшить размер липидного ядра, приводящего к стабилизации бляшек, и даже индуцировать их регрессию. Сообщалось также, что статины улучшают

Рис. 3. Кумулятивная частота основных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ-1) в группах розувастатина 10 мг и плацебо за весь период наблюдения (8,7 года) [40]. Розувастатин 10 мг обеспечивает дополнительные преимущества даже после прекращения лечения

Fig. 3. Cumulative frequency of cardiovascular events (MACE-1) in Rosuvastatin 10mg and placebo groups during the follow-up period (8.7 years) [40]. Rosuvastatin 10mg is associated with additional advantages even after therapy discontinuation



ремоделирование сосудов [47]. Влияние их на замедление прогрессирования, стабилизацию и регрессию атером зависит от выраженности снижения уровня ХС ЛПНП и продолжительности вмешательства.

Для оценки состояния сосудистой стенки крупных артерий используются ультразвуковые методы исследования, в первую очередь УЗИ сонных артерий. Другой метод — внутрисосудистое УЗИ коронарных артерий [26], оно позволяет оценивать не только просвет сосуда, но и размер и состав бляшки, локализуемой внутри сосудистой стенки. Метод считается наиболее чувствительным для оценки коронарного атеросклероза.

В исследовании METEOR включены лица среднего возраста с низким риском развития коронарной болезни сердца (10-летний риск < 10% по Фрамингемской шкале) и ультразвуковыми признаками субклинического атеросклероза. В группе получавших розувастатин 40 мг/сут в течение 2 лет отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 48% (в среднем с 4,01 до 2,02 ммоль/л) и значимое уменьшение толщины комплекса интима-медиа в сонных артериях в сравнении с показателями группы плацебо [48].

Важность полученных в исследовании METEOR результатов становится более очевидной после изучения данных исследования PESA (Прогрессирование раннего субклинического атеросклероза), в котором использовались методы неинвазивной визуализации [49]. Показано, что 71% мужчин и 43% женщин среднего возраста имеют признаки субклинического атеросклероза. Это подтверждает ранее полученные данные о том, что связанные с атеросклерозом ССЗ начинаются рано, еще в детстве [50].

В клиническом исследовании ASTEROID в течение 2 лет 507 больных стабильной ИБС получали розувастатин 40 мг/сут либо плацебо [51]. В группе активной терапии средний уровень ХС ЛПНП снизился с 3,39 до 1,58 ммоль/л (на 54,3%), что сопровождалось уменьшением средней величины стеноза с 35,7% до 34,5% диаметра сосуда, по данным

количественной коронароангиографии, и объема атеромы на 14,7%, по данным внутрисосудистого УЗИ [51]. Таким образом, назначение розувастатина привело к значительному снижению уровня ХС ЛПНП, скорости прогрессирования и даже регрессу атером.

Следует отметить, что клинические преимущества статинов в уменьшении риска сердечно-сосудистых событий становятся очевидными по меньшей мере через 6–12 месяцев [51, 52]. Результаты пролонгированного наблюдения за участниками исследования HOPE-3, ранее получавшими лечение в течение 5,6 года, демонстрирующие дальнейшие клинические преимущества розувастатина (улучшение сердечно-сосудистого прогноза) в течение 3,1 года пассивного наблюдения, предполагают, что они, возможно, обусловлены стабилизацией бляшек, регрессией и ремоделированием сосудов и могут продолжаться в течение нескольких лет после прекращения терапии статинами [40]. Однако из этого не следует, что прием статинов нужно прекратить после 5 или 6 лет лечения, полученные данные лишь указывают на то, что клинические преимущества наблюдаются даже после прекращения терапии статинами.

### Определение целей по холестерину липопротеинов низкой плотности

В новых рекомендациях достижение целевого уровня ХС ЛПНП (см. далее) предлагается осуществлять с помощью липид-снижающих препаратов поэтапно, и необходимо совместное принятие решений врачами и пациентом [3]. Это новый поэтапный подход к целям лечения, в том числе к содержанию ХС ЛПНП, фактически отражающий клиническую практику, когда интенсификация лечения рассматривается на основе ожидаемой пользы, побочных эффектов и, что важно, предпочтений пациента.

Выделяются три поэтапных алгоритма: у практически здоровых людей, пациентов с установленным диагнозом связанного с атеросклерозом ССЗ и лиц, имеющих специфические факторы риска ССЗ (СД, хроническую болезнь почек и гиперхолестеринемия). Один из этих алгоритмов — для пациентов с ССЗ — представлен на рисунке 4. Должны достигаться конечные цели лечения: систолическое АД < 130 мм рт. ст. и уровень ХС ЛПНП в зависимости от степени риска, в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями ESC [3]. Поэтапный подход должен применяться в целом: после шага 1 рассмотрение вопроса о переходе к более интенсивным целям шага 2 является обязательным. Оценки риска доступны в приложении ESC «Калькулятор риска ССЗ для мобильных устройств» (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Preventionof-CVD>) и на таких веб-сайтах, как <https://www.u-prevent.com>. Польза от лечения выражается в дополнительной продолжительности жизни без ССЗ, полученной в результате определенного вмешательства или интенсификации лечения.

Что касается целевых уровней ХС ЛПНП, то они такие же, как и в рекомендациях ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) по дислипидемии 2019 года [18]. В конкретных случаях (при очень высоком риске) врач может выбрать объединение обоих этапов и перейти непосредственно к более низкому целевому уровню ХС ЛПНП, достижение которого рекомендуется на этапе 2.

У практически здоровых людей пожизненная польза от лечения, связанная со снижением содержания ХС ЛПНП, может играть роль в совместном принятии решений наряду с модификаторами риска, сопутствующими заболеваниями,

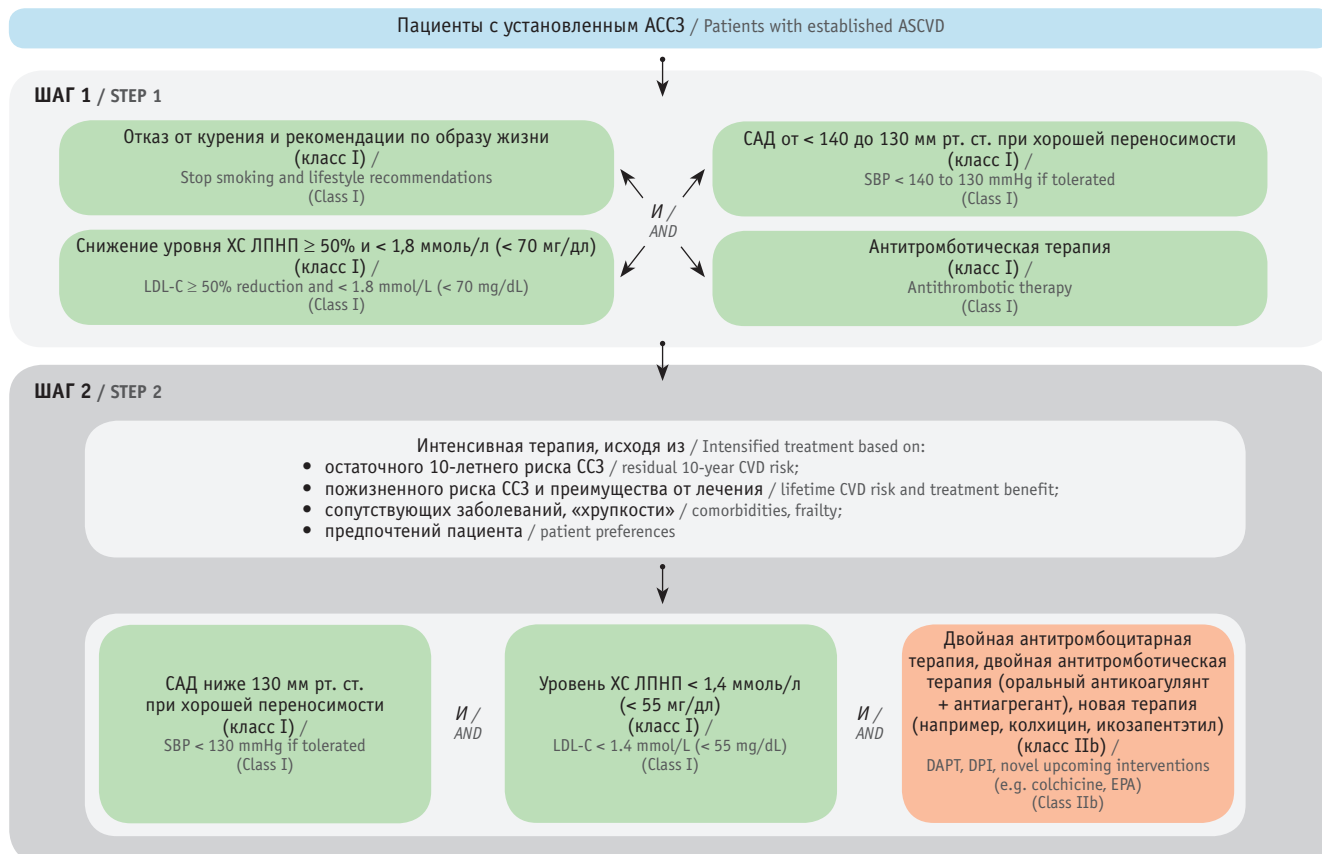


Рис. 4. Схема коррекции сердечно-сосудистого риска и факторов риска у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием [3].

Примечание: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Fig. 4. Correction of cardiovascular risk and risk factors in patients with a confirmed atherosclerotic cardiovascular disease [3].

Note. ACVD — atherosclerotic cardiovascular disease; SBP — systolic blood pressure; CVD — cardiovascular disease; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol



предпочтениями пациентов и «хрупкостью». На рисунке 5 показаны предполагаемые пожизненные выгоды (годы жизни без ССЗ) по отношению к общему профилю риска ССЗ в странах с низким и умеренным риском ССЗ [3]. Эта информация может помочь в обсуждении и принятии решения пациентом.

В настоящее время эта шкала апробирована для стран с низким и средним уровнем риска (для стран с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относится Российская Федерация, шкала не валидизирована). Пожизненное преимущество снижения уровня ХС ЛПНП на  $1$  ммоль/л для практически здоровых людей основано на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, систолическое АД и содержание ХС ЛПнеВП. Пожизненная выгода выражается как годы средней ожидаемой продолжительности жизни без ИМ или инсульта, полученные в результате снижения уровня ХС ЛПНП на  $1$  ммоль/л. При снижении концентрации ХС ЛПНП на  $2$  ммоль/л увеличение средней ожидаемой продолжительности здоровой жизни почти вдвое больше и так далее. Пожизненная выгода рассчитывается путем оценки риска ССЗ в течение жизни с помощью модели LIFE-CVD, умноженной на коэффициент (0,78) из метаанализа по оценке эффекта снижения уровня липидов [21].

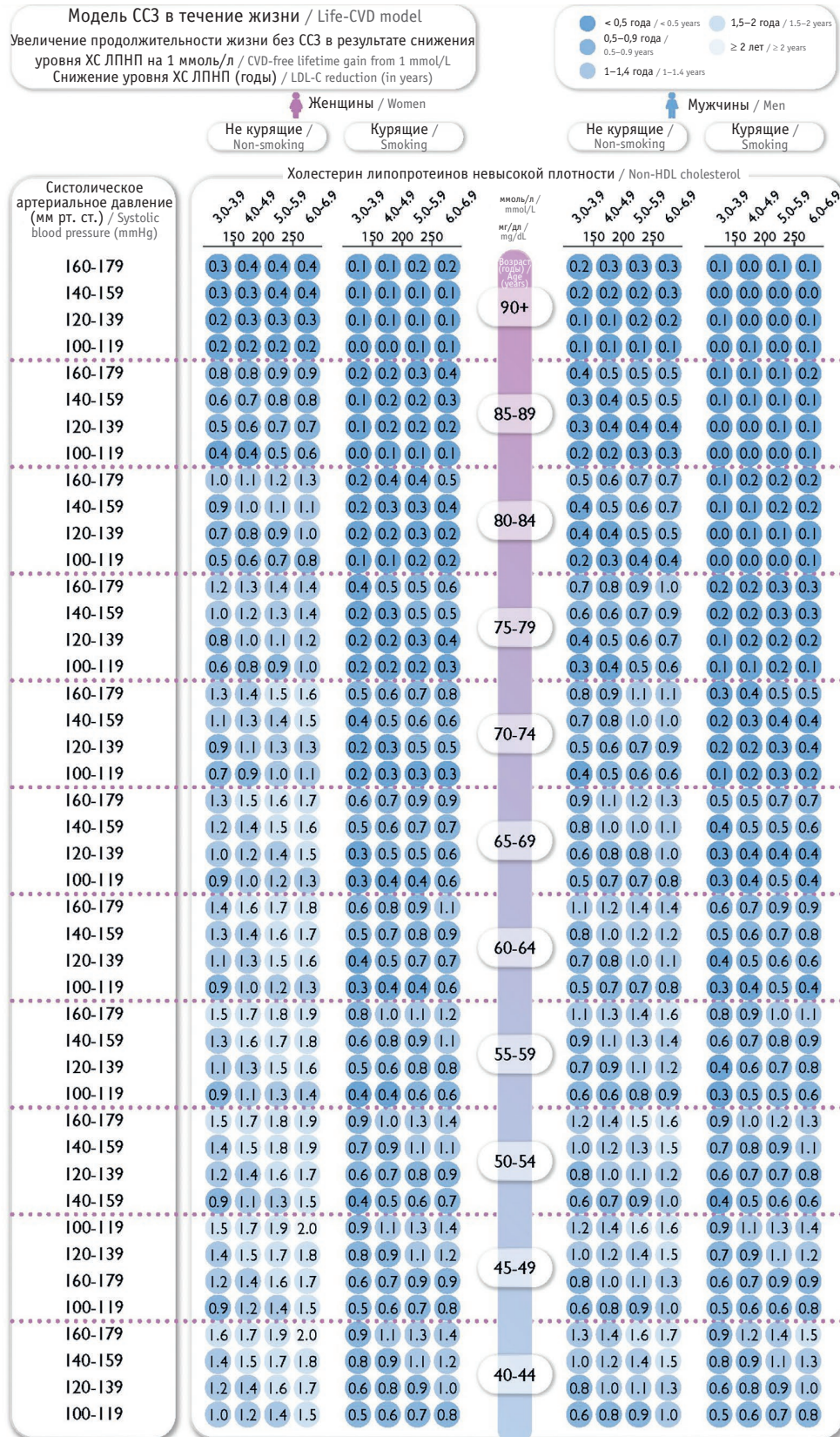
После этапа 1 у всех пациентов необходимо рассмотреть возможность интенсификации лечения на этапе 2. Цель лече-

ния — концентрация ХС ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл) на этапе 2 у пациентов с установленным ССЗ или без него, но с очень высоким риском. Такой низкий уровень определен на основании данных недавних рандомизированных исследований Менделя [53], метаанализа the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration [54], рандомизированных клинических исследований (IMPROVE-IT [55]) и совсем недавних клинических результатов применения ингибиторов PCSK9 [56, 57]. Класс I и уровень доказательств A, подтверждающие целевой уровень ХС ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл) для пациентов с ССЗ, идентичны таковым в предыдущих рекомендациях ESC/EAS по дислипидемии [18].

Однако для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском класс рекомендаций ниже (класс I в рекомендациях ESC/EAS по дислипидемии 2016 года, класс IIA в текущих рекомендациях), так как эксперты не проявили единодушия в отношении этой цели (более низкого уровня ХС ЛПНП) в рамках первичной профилактики [3, 58].

Для пациентов с ССЗ, у которых в течение 2 лет происходит второе сосудистое событие (не обязательно того же типа, что и первое) на фоне максимально переносимой терапии на основе статинов, может быть рассмотрен более низкий целевой уровень ХС ЛПНП  $< 1,0$  ммоль/л ( $< 40$  мг/дл). Важно отметить, что нет различий в снижении ОР между мужчинами и женщинами, а также между молодыми и пожилыми паци-

Рис. 5. Увеличение в среднем количества лет жизни без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л (40 мг/дл) у практически здоровых людей [3]. Для индивидуальных оценок пожизненного пособия можно использовать эту таблицу или электронную версию LIFE-CVD (приложение ESC CVD risk или <https://u-prevent.com/>)  
 Fig. 5. Increase in mean CVD-free life expectancy if LDL cholesterol lowers by 1 mmol/L (40 mg/dL) in apparently healthy subjects [3]. Individual assessments of lifetime assistance can be based on this table or on LIFE-CVD (ESC CVD risk app or <https://u-prevent.com/>)



ентами (по крайней мере в возрасте до 75 лет) или между пациентами с СД и без него [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление пациентов, которые получают наибольшую пользу от коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имеет первостепенное значение для эффективности профилактических мероприятий. Предотвращение сердечно-сосудистых событий (осложнений) путем снижения риска ССЗ является главной темой недавно представленных рекомендаций Европейского кардиологического общества по предупреждению ССЗ в реальной клинической практике. Обновленный алгоритм SCORE–SCORE2, используемый в новых рекомендациях, оценивает 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых собы-

тий (инфаркта миокарда, инсульта) у практически здоровых людей в возрасте 40–69 лет с факторами риска, а по шкале SCORE2–OP оценивается 5-летний и 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у практически здоровых людей в возрасте > 70 лет. Представлена впервые схема 2-этапного достижения целевых показателей.

Выявление и коррекция гиперхолестеринемии имеют огромное значение в профилактике ССЗ даже у здоровых людей, но особенно у больных с атеросклерозом и ССЗ на его основе. В коррекции дислипидемии главная роль по-прежнему отводится статинам, причем с учетом необходимости достижения более низких целевых уровней холестерина ЛПНП предпочтительно использование препаратов с высокоинтенсивным действием, например розувастатина.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D. et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: a report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021; 28(4): 370–9. DOI: 10.1177/2047487320908698
- Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации — 2020 г. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_106/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm) (дата обращения — 20.12.2021). [Federal state statistics service. Natural population changes in the Russian Federation: 2020. URL: [https://gks.ru/bgd/regl/b20\\_106/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm) (Accessed December 20, 2021). (in Russian)]
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021; 42(34): 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur. Heart J.* 2021; 42(25): 2439–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309
- Kannel W.B. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2002; 11(2): 101–7. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x
- Wolbers M., Koller M.T., Wittman J.C. et al. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology.* 2009; 20(4): 555–61. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181a39056
- Berry S.D., Ngo L., Samelson E.J. et al. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010; 58(4): 783–7. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur. Heart J.* 2021; 42(25): 2455–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab312
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017; 38(32): 2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2020; 41(24): 2313–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
- Goldstein J.L., Brown M.S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015; 161(1): 161–72. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.036
- Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011; 32(11): 1345–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr112
- Nordstgaard B.G., Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J. Lipid Res.* 2016; 57(11): 1953–75. DOI: 10.1194/jlr.R071233
- Duncan M.S., Vasan R.S., Xanthakis V. Trajectories of blood lipid concentrations over the adult life course and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: observations from the Framingham study over 35 years. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(11): e011433. DOI: 10.1161/JAHA.118.011433
- Tsao C.W., Preis S.R., Peloso G.M. et al. Relations of long-term and contemporary lipid levels and lipid genetic risk scores with coronary artery calcium in the Framingham heart study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60(23): 2364–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.007
- Domanski M.J., Tian X., Wu C.O. et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(13): 1507–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.059
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Annemans L., Packard C.J., Briggs A. et al. “Highest-risk-highest benefit” strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitors therapies. *Eur. Heart J.* 2018; 39(27): 2546–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx710
- Kennedy O., Su F., Pears R. et al. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019; 9(9): e029420. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029420
- Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators; Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380(9841): 581–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
- Pencina K.M., Thanassoulis G., Wilkins J.T. et al. Trajectories of Non-HDL cholesterol across midlife: implications for cardiovascular prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(1): 70–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.047
- Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E., Sarwar N. et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302(18): 1993–2000. DOI: 10.1001/jama.2009.1619
- Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36(9): 539–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz571
- HPS3/TIMI55\_REVEAL Collaborative Group; Bowman L., Hopewell J.C. et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(13): 1217–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1706444

26. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen risk and Cardiovascular Health Study. *Eur. Heart J.* 2016; 37(13): 1079–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv595
27. Chen M., Li Y., Sun Q. et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 104(5): 1209–17. DOI: 10.3945/ajcn.116.134460
28. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М.; 2020. URL: [https://noatero.ru/sites/default/files/diagnostics\\_and\\_correction\\_2020.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/diagnostics_and_correction_2020.pdf) (дата обращения — 20.12.2021). [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for atherosclerosis prevention and treatment. М.; 2020. URL: [https://noatero.ru/sites/default/files/diagnostics\\_and\\_correction\\_2020.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/diagnostics_and_correction_2020.pdf) (Accessed December 20, 2021). (in Russian)]
29. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23(9): 799–807. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.05.002
30. Sharma A., Joshi P.H., Rinehart S. et al. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrate, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2014; 7(4): 465–74. DOI: 10.1007/s12265-014-9559-3
31. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K. et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J. Lipid Res.* 2010; 51(6): 1546–53. DOI: 10.1194/jlr.P002816
32. Tsimikas S., Witztum J.L., Miller E.R. et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation.* 2004; 110(11): 1406–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000141728.23033.B5
33. Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P. et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 2014; 129(6): 635–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406
34. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004; 109(23 suppl.1): III39–43. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a
35. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2017; 120(1): 229–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
36. Mortensen M.B., Falk E., Li D. et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018; 11(2 part1): 221–30. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029
37. Pedersen T.R. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2010; 10(suppl.1): 10–17. DOI: 10.2165/1158822-S0-000000000-00000
38. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(21): 2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
39. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(21): 2021–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176
40. Bosch J., Lonn E.M., Jung H. et al. Lowering cholesterol, blood pressure, or both to prevent cardiovascular events: results of 8.7 years of follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 study participants. *Eur. Heart J.* 2021; 42(31): 2995–3007. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab225
41. Khunti K., Kosiborod M., Ray K.K. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20(6): 1337–41. DOI: 10.1111/dom.13243
42. Hirakawa Y., Arima H., Rodgers A. et al. Cumulative in-trial and post-trial effects of blood pressure and lipid lowering: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2017; 35(5): 905–13. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001233
43. Nayak A., Hayen A., Zhu L. et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2018; 8(9): e020584. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020584
44. Lv H.L., Jin D.M., Liu M. et al. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. *Pharmacol. Res.* 2014; 81: 64–73. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.02.006
45. Bittencourt M.S., Cerci R.J. Statin effects on atherosclerotic plaques: regression or healing? *BMC Med.* 2015; 13: 260. DOI: 10.1186/s12916-015-0499-9
46. Banach M., Serban C., Sahebkar A. et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med.* 2015; 13: 229. DOI: 10.1186/s12916-015-0459-4
47. Kostapanos M.S., Milionis H.J., Elisaf M.S. An overview of the extralipid effects of rosuvastatin. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2008; 13(3): 157–74. DOI: 10.1177/1074248408318628
48. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. *The METEOR Trial. JAMA.* 2007; 297(12): 1344–53. DOI: 10.1001/jama.297.12.1344
49. Fernández-Friera L., Peñalvo J.L., Fernández-Ortiz A. et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation.* 2015; 131(24): 2104–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310
50. Newman W.P. 3rd, Freedman D.S., Voors A.W. et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. *The Bogalusa Heart Study. N. Engl. J. Med.* 1986; 314(3): 138–44. DOI: 10.1056/NEJM198601163140302
51. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295(13): 1556–65. DOI: 10.1001/jama.295.13.jpc60002
52. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(22): 2373–84. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
53. Ference B.A., Bhatt D.L., Catapano A.L. et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2019; 322(14): 1381–91. DOI: 10.1001/jama.2019.14120
54. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376(9753): 1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
55. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(25): 2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
56. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(18): 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
57. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(22): 2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
58. Catapano A., Graham I., DeBacker G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272 ■

Поступила / Received: 12.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.11.2021



# Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения

И.Г. Пахомова<sup>1</sup>, Г.Ю. Кнорринг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** анализ современных представлений о возможностях применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

**Основные положения.** Нежелательные побочные класс-опосредованные явления НПВП осложняют применение препаратов этой группы при сердечно-сосудистой патологии. Умеренная селективность нимесулида объясняет обнаруживаемые в клинических исследованиях невысокие риски дестабилизации артериального давления, возникновения сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта), иных тромботических осложнений.

**Заключение.** Перечисленные свойства позволяют рекомендовать применение нимесулида при коморбидной сердечно-сосудистой патологии, особенно в ситуациях, когда использование других НПВП ограничено из-за риска побочных эффектов и противопоказаний. **Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, нимесулид, Найз.

**Вклад авторов:** Пахомова И.Г. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Кнорринг Г.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33



# Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions

I.G. Pakhomova<sup>1</sup>, G.Yu. Knorring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyse the contemporary idea of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cardiovascular comorbidities.

**Key Points.** Adverse class-mediated side effects of NSAIDs complicate the use of these drugs in cardiovascular pathologies. Moderate Nimesulide selectivity is a cause of low risks of blood pressure destabilization, vascular catastrophes (acute myocardial infarction, stroke), other thrombotic complications recorded in clinical trials.

**Conclusion.** These characteristics allow recommending Nimesulide in cardiovascular comorbidities, especially in situations where the use of other NSAIDs is limited due to side effects and contraindications.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, comorbidity, cardiovascular diseases, Nimesulide, Nise.

**Contributions:** Pakhomova, I.G. — article concept, review of references, manuscript preparation; Knorring, G.Yu. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 28–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33

Пахомова Инна Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7798-9476. <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>. E-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Кнорринг Герман Юрьевич (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают универсальным и уникальным для данного класса препаратов сочетанием анальгетического и противовоспалительного эффектов, что и объясняет лидирующее место НПВП в современной медицине. Анализ зарубежного и российского фармацевтических рынков показывает, что в последнее десятилетие представители этой группы препаратов занимают ключевые места по объему продаж<sup>1</sup>. Это обусловлено приверженностью к ним врачей многих специальностей и, безусловно, доступностью в связи с безрецептурным отпуском во многих странах, включая Россию.

Важно, что неуклонное старение населения и рост распространенности коморбидности приводит к увеличению потребления НПВП [1]. Более того, решения руководства нашей страны об увеличении ожидаемой продолжительности жизни требуют повышения эффективности здравоохранения, в т. ч. системы лекарственного обеспечения [2].

На современном российском фармацевтическом рынке присутствует около 20 международных непатентованных наименований НПВП, не считая дженерических препаратов. Роль НПВП в практике врача любой специальности трудно переоценить, однако именно это и создает основную сложность при персонифицированном выборе адекватного терапевтического подхода. Принимая решение о назначении НПВП, врач любой специальности сталкивается с серьезной проблемой соотношения пользы и риска, особенно сложной для молодого врача [3]<sup>2</sup>.

### МЕХАНИЗМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Несмотря на гетерогенность класса НПВП, общим механизмом признается воздействие на фермент циклооксигеназу (ЦОГ). В 2021 г. исполнилось 30 лет с момента открытия двух изоформ ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [4]. ЦОГ-1 (конститутивная) синтезируется постоянно в большинстве тканей, тогда как ЦОГ-2 (индуцибельная) экспрессируется при развитии воспаления под действием цитокинов, факторов роста, медиаторов воспаления, эндотоксинов и т. д. [4, 5].

Обе формы ЦОГ задействованы в метаболизме простагландинов (ПГ), играющих ключевую роль при воспалении (лихорадка, боль, отек, поствоспалительная пролиферация тканей). ЦОГ-2 экспрессируется в норме эндотелиальными сосудистыми клетками, которые синтезируют простаглицлин; соответственно, ингибирование ЦОГ-2 приводит к блокированию простаглицлина, что имеет большее значение для ЦОГ-2-селективных НПВП [5].

Возникающий дисбаланс простаглицлинов потенциально увеличивает риск тромботических осложнений и сердечно-сосудистых катастроф [6]. Частота подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, составляет 0,5–1,0 на 100 больных в год, что примерно в 4 раза больше, чем в общей популяции [7, 8]. Значимым фактором риска развития и прогрессирования как гастроэнтерологической, так и сердечно-сосудистой патологии считается бесконтрольный прием НПВП.

Еще одним значимым механизмом дестабилизации сердечно-сосудистой системы признается влияние на уровень АД,

свойственное всем представителям НПВП [9]. Повышение АД опосредовано задержкой жидкости на фоне ингибирования ЦОГ в тканях почек и снижением натрийуреза и задержкой натрия и воды (до 30–50%), особенно при хронических заболеваниях почек, нередких при длительном приеме НПВП. Образующиеся в эндотелии сосудов ПГ<sub>2</sub> оказывают сосудорасширяющее действие на периферические сосуды, а ингибирование его способствует вазоконстрикции и повышению АД из-за неконтролируемой вазоконстрикции под влиянием ангиотензина II и катехоламинов, повышению чувствительности рецепторов к действию вазоконстрикторных медиаторов, а также к росту сопротивления почечных сосудов.

ПГ коркового слоя почек и юкстагломерулярных клеток, в частности ПГ<sub>2</sub> и ПГ<sub>12</sub>, играют важную роль в поддержании почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, особенно на фоне приема диуретиков.

Ингибирование ЦОГ под воздействием НПВП может вызывать увеличение объема циркулирующей крови и клинически выраженную сердечную недостаточность (СН), особенно при желудочковой дисфункции [9]. Клинически дестабилизация АГ приводит и к снижению эффективности применяемых гипотензивных средств, в большей степени — влияющих на ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему<sup>3</sup>.

### НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Планомерная оценка влияния приема НПВП на течение АГ началась более 25 лет назад. Например, в ряде исследований выявлено, что у пожилых пациентов развитие АГ, потребовавшей назначения гипотензивной терапии, ассоциировано с приемом НПВП в среднем от 10% (ОР = 1,7) [10] до 29% случаев (ОР = 1,4) [11]. Более поздний и масштабный метаанализ (51 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), n = 130 451) показал, что НПВП приводят к существенно увеличению риска развития или ухудшения течения АГ по сравнению с плацебо (ОШ = 1,49; 95%-ный ДИ: 1,18–1,88; p = 0,04) при отсутствии существенных различий между неселективными и ЦОГ-2-селективными НПВП (p = 0,23) [12]. Изучение воздействия НПВП на АД проведено на основании метаанализа 50 РКИ (n = 771) [13]. Обнаружено, что использование НПВП приводило к повышению АД как у нормотензивных пациентов, так и у больных с верифицированной АГ, при этом наиболее значимое повышение АД отмечалось при его недостаточном контроле (*рис.*).

При этом отмечено меньшее влияние на АД при приеме умеренно селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида. Российские исследования не выявили нарушений гемодинамики и дестабилизации АГ на фоне применения нимесулида. Так, в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проведен ретроспективный анализ побочных эффектов у 322 пациентов с различными ревматическими заболеваниями и сердечно-сосудистой коморбидностью (ИБС, АГ), принимавших нимесулид более 1 года до поступления в клинику и продолживших его принимать в течение всей госпитализации. Выявлено, что даже столь продолжительный прием нимесулида не ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и дестабилизации АД [14].

<sup>1</sup> Данные агентства IQVIA. URL: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers> (дата обращения — 20.12.2021).

<sup>2</sup> Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(прил.1): 1–29.

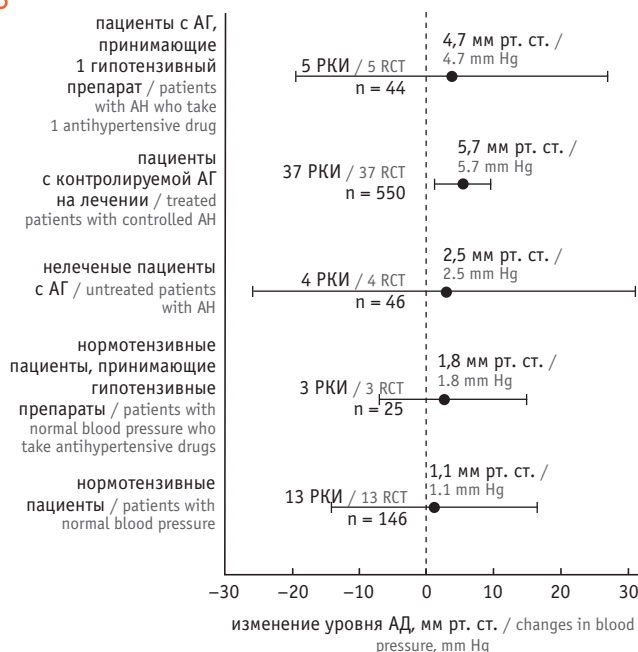
<sup>3</sup> Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. Рус. мед. журн. 2019; 4: 2–6.

Рис. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на динамику артериального давления (по данным [13]).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, РКП — рандомизированные клинические исследования

Fig. Meta-analysis of randomized controlled trials on NSAIDs influence on BP dynamics (from [13]).

Note. AH — arterial hypertension; BP — blood pressure; RCT — randomized clinical trials



В исследовании И.Б. Беляевой и В.И. Мазурова изучена безопасность применения Найза («Др. Редди'с Лабораторис», Индия) при длительной терапии хронической боли [15]. В исследовании сравнивали гемодинамические показатели у больных остеоартрозом (n = 40) на фоне использования в течение месяца Найза или диклофенака. При этом 23 пациента имели сопутствующую АГ.

У больных, получавших диклофенак, отмечено более значимое увеличение систолического и диастолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного (p < 0,05), что сопровождалось ухудшением самочувствия. Одному больному без верифицированной АГ потребовалось назначение гипотензивной терапии. У пациентов с остеоартрозом и АГ, получавших Найз, статистически значимого увеличения АД не было.

У получавших диклофенак значимо увеличилось среднесуточное АД (p < 0,05), при этом индекс площади систолического АД за сутки вырос более чем в 2 раза (p < 0,05), а диастолического АД — почти в 3 раза (p < 0,05), что документировало стабильность повышения АД в течение суток.

Указанные изменения АД сопровождалось ухудшением самочувствия, появлением одышки, отеков нижних конечностей. Пациентам требовалась коррекция гипотензивной терапии (увеличение дозы эналаприла или применение комбинированной терапии).

При изучении параметров системной гемодинамики в подгруппах больных, получавших Найз, существенные изменения не выявлены. У пациентов, получавших диклофенак, отмечено значимое (p < 0,05) увеличение общего

периферического сопротивления, снижение параметров, отражающих общую производительность сердца: сердечного и ударного индексов, а также существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости. При этом более значимая отрицательная динамика показателей системной гемодинамики была в подгруппе пациентов с АГ.

При сравнительном анализе влияния Найза и диклофенака на функцию эндотелия у пациентов с остеоартрозом и АГ установлено, что прием Найза не влиял на показатели эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой (проба с нитроглицерином) вазодилатации, тогда как прием диклофенака способствовал изменению этих показателей и количества десквамированных эндотелиоцитов. При этом полученные данные были статистически значимыми (p < 0,05). Следовательно, неселективный ингибитор ЦОГ-2 диклофенак существенно ухудшает функцию эндотелия и способствует дестабилизации АД в большей степени — у пациентов с АГ [16].

Р.М. Балабанова и М.В. Подряднова изучали коморбидность у 220 пациентов с подтвержденным анкилозирующим спондилитом (по Нью-Йоркским критериям), длительно получавших нимесулид (Найзу) в дозе 200 мг/сут или диклофенак в дозе 100 мг/сут, при этом отмечено, что терапия нимесулидом не приводила к повышению АД даже у больных, имевших в анамнезе АГ [17].

В открытое исследование Н.В. Чичасовой и соавт. включались больные ревматическими заболеваниями со стажем АГ не менее 5 лет, получавшие антигипертензивную терапию в течение не менее 6 месяцев, без признаков СН. Всем больным после трехдневного перерыва в приеме НПВП назначали случайным образом либо диклофенак в дозе 100–150 мг/сут, либо нимесулид в дозе 200–400 мг/сут на 20 дней. По истечении стартового периода в течение 1-й недели АД повышалось у пациентов обеих групп, однако систолическое и диастолическое АД в группе диклофенака увеличилось статистически значимо сильнее (p < 0,001), а в группе нимесулида практически не отличались от исходного.

У 16 из 20 больных, принимавших диклофенак, отмечено отрицательное влияние препарата на течение АГ: повышение АД, головная боль, кардиалгии, развитие гипертонического криза (n = 2), потребовавшее отмены диклофенака, рост потребности в антигипертензивных препаратах (n = 6).

У получавших нимесулид не выявлены случаи значимого изменения АД и роста потребности в антигипертензивной терапии, все 20 больных закончили 3-недельное лечение. Диклофенак был отменен у 8 пациентов в связи с изменением течения АГ, головной болью, желудочно-кишечными осложнениями. Увеличение среднесуточного систолического АД у больных, закончивших лечение диклофенаком, было статистически значимым и составило 15,74 ± 11,0 мм рт. ст. (p < 0,05), тогда как к концу лечения нимесулидом данный показатель равнялся 1,71 ± 5,22 мм рт. ст. (p > 0,05) [18].

### НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ (ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТЫ)

В настоящее время как отечественные, так и зарубежные авторы признают, что все НПВП, независимо от механизма их действия, могут негативно влиять на сердечно-сосудистую систему, тромбоэмболические осложнения вызывают и селективные, и неселективные НПВП [19]. В исследовании MEDAL частота тромботических сердечно-сосудистых событий была сходной в группах диклофенака и эторикоксиба (OR = 0,95; 95%-ный ДИ: 0,81–1,11) [20].

По данным масштабного исследования риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов, получавших более 30 различных НПВП (включены 100 баз данных европейских стран: 79 553 пациента, получавших НПВП, и 7 448 603 не получавших), наиболее высокий риск ИМ отмечен при использовании кеторолака, индометацина, эторикоксиба, а наименьший — при применении цефекоксиба и нимесулида [8]. Особенно высоким оказался риск осложнений у больных, ранее перенесших ИМ и/или операции на сердце и сосудах: он составлял для цефекоксиба, диклофенака и ибупрофена 2,57, 2,40 и 1,50 соответственно [21].

В крупном метаанализе Р. Kearney и соавт. (138 РКИ;  $n = 145\,373$ ) оценено влияние НПВП и коксибов, в частности, на риск ИМ: общий риск для коксибов составил 1,89 ( $p = 0,0003$ ), для диклофенака — 1,63, для ибупрофена — 1,51 [22].

Вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и осложнений в виде кровотечений не коррелирует с ЦОГ-селективностью и продолжительностью приема НПВП [23]. Эти результаты подтверждает крупнейший метаанализ 2013 г. (280 РКИ и 474 сравнительные работы). У больных, принимавших селективные НПВП, сердечно-сосудистые катастрофы возникали с такой же частотой, как и у пациентов, принимавших неселективные НПВП. Увеличение сердечно-сосудистого риска не зависело от исходного статуса пациента (имевшего/не имевшего сердечно-сосудистые риски) [24].

В исследовании А. Helin-Salmivaara и соавт. риск развития сердечно-сосудистых нарушений был чуть выше при применении индометацина, ибупрофена, диклофенака, напроксена, эторикоксиба, чуть ниже — при приеме кетопрофена, цефекоксиба, нимесулида [25]. Схожие результаты представлены в публикации А. Arfè и соавт.: наименьший риск сердечно-сосудистых осложнений наблюдался при приеме кетопрофена, цефекоксиба, нимесулида, а наибольший — при использовании кеторолака, индометацина, диклофенака, эторикоксиба [26].

Доказано, что нимесулид не повышает частоту тромбозов в отличие от других селективных ингибиторов ЦОГ-2 [7]. Умеренная селективность нимесулида в меньшей степени затрагивает ЦОГ-2-зависимое подавление синтеза простаглицина. Особенно важным учет протромбогенных эффектов НПВП становятся для пациентов, всю жизнь принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК): необходимо сбалансировать потенциальные риски побочных эффектов НПВП с эффектами пожизненно принимаемых низких доз АСК [27].

У женщин в менопаузе, принимающих АСК, использование селективных НПВП ассоциировано с более высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, чем при приеме неселективных НПВП [28]. АСК способствует уменьшению вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема средств заместительной гормональной терапии, но избирательное ингибирование ЦОГ-2 селективными НПВП увеличивает число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные получены в ходе исследования с участием 160 801 женщины в постменопаузе (средний срок наблюдения — 11,2 года) и стали ключевыми в проекте «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» в США [29].

Риски ОИМ при приеме отдельных НПВП оценены и в исследовании С. Varas-Lorenzo и соавт.: метаанализ 25 популяционных исследований, 18 независимых популяций и около 100 000 случаев фатального и нефатального ИМ. Наименьшим риском сопровождалось применение напроксена, а ОШ составило для мелоксикама 1,25, для диклофенака — 1,37, для эторикоксиба — 1,9 [30].

Безусловно, необходимо помнить, что сочетанное применение НПВП и АСК значимо увеличивает и риски со стороны верхних отделов ЖКТ, что требует учета коморбидности, применения селективных НПВП и ингибиторов протонной помпы [31]. В крупных наблюдательных исследованиях рисков церебральных катастроф выявлены более высокие риски инсульта при применении НПВП. Механизмами развития инсультов, ассоциированных с применением НПВП, так же как и ИМ, признаются предрасполагающий к атеротромбозу дисбаланс в системах ЦОГ-1/2, простаглицина и тенденция к повышению АД и развитию АГ.

В ретроспективном исследовании ( $n = 40\,000$ ) для инсультов всех типов риск оказался увеличен при приеме НПВП ( $OR = 1,2$ ) [32]. В известном Роттердамском исследовании при наблюдении за 7636 пациентами за 10 лет (70 063 пациенто-лет) определен риск инсульта для неселективных НПВП 1,72, а для коксибов — 2,75 [33].

В ретроспективном наблюдательном исследовании в когорте 384 322 пациентов также выявлен высокий риск инсульта для коксибов —  $OR = 1,6$  [34]. Метаанализ 6 наблюдательных и когортных исследований по сравнительной оценке риска инсульта показал значимое повышение его для рофекоксиба ( $OR = 1,64$ ) и диклофенака ( $OR = 1,24$ ), а для других препаратов — лишь небольшое увеличение риска в диапазоне 9–19% [35].

В другом метаанализе риск геморрагического инсульта для всей группы НПВП увеличивался на 9% (статистически незначимо), но для диклофенака ( $OR = 1,27$ ) и мелоксикама ( $OR = 1,27$ ) это повышение оказалось статистически значимым [36].

### НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Патогенез неблагоприятных эффектов НПВП при развитии или прогрессировании СН связан с описанными ранее действиями на натрийурез, АД, состояние сосудистой стенки и ткань почек. Эти эффекты свойственны как селективным, так и неселективным НПВП.

Самые ранние сообщения о взаимосвязи приема НПВП и развития СН основаны на крупном когортном наблюдательном исследовании (1986–1992) 10 519 пациентов старше 55 лет, у которых был отмечен значимо увеличенный риск госпитализации в связи с ХСН — более чем в 2,2 раза [37]. Далее эти данные подтвердились: у 1023 пожилых пациентов риск госпитализаций в связи с ХСН на фоне приема НПВП достигал 2,1, однако был равен всего 1,6 у больных без анамнеза сосудистой патологии и 10,5 при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [38].

Данные когортного исследования (1995–2004,  $n = 107\,092$ ) свидетельствуют об увеличенном риске госпитализаций в связи с ХСН для разных НПВП: 1,16 для ибупрофена и 1,18 для напроксена, 1,24 для цефекоксиба, 1,35 для диклофенака, 1,40 для рофекоксиба ( $p < 0,05-0,01$ ) [39]. Дополнительный анализ позволил уточнить, что в первый месяц применения НПВП риск развития ХСН еще более высок: 2,39 для рофекоксиба, 1,97 для диклофенака, 1,86 для цефекоксиба, 1,41 для ибупрофена, но не для напроксена ( $OR = 1,02$ ) [39].

В настоящее время опубликованы два крупных метаанализа связи приема НПВП и риска СН: в первом из них проанализированы 7 исследований с участием 7 543 805 пациентов, случаи первичной госпитализации в связи с развитием ХСН;  $OR$  развития ХСН составил 1,17 ( $p = 0,04$ ), в том числе для неселективных НПВП  $OR = 1,35$  ( $p = 0,0002$ ) [40]. Во втором метаанализе изучены риски обострения имеющейся



ХСН на фоне применения НПВП: включены 6 исследований с участием 161 472 пациентов с компенсированной ХСН [41]. Риск обострения ХСН составил 1,39 для традиционных НПВП ( $p < 0,0001$ ), 1,34 для целекоксиба ( $p = 0,07$ ) и 2,04 для рофекоксиба ( $p < 0,00001$ ).

Еще один анализ влияния приема НПВП на развитие или прогрессирование СН у 92 163 больных в 4 европейских странах выявил, что риск СН при использовании нимесулида оказался ниже ( $OR = 1,18$ ), чем у индометацина ( $OR = 1,51$ ) и этиорикоксиба ( $OR = 1,51$ ) [26].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ученые пришли к заключению, что профиль безопасности современных НПВП лучше при сбалансированном ингибировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Например, нимесулид в терапевтических дозах ингибирует около 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1, при этом длительность воздействия на ЦОГ-2 значительно превышает период воздействия на ЦОГ-1, что также может объяснять низкую частоту развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и кардиоваскулярную безопасность.

К достоинствам нимесулида можно отнести и короткий период полувыведения: у короткоживущих НПВП безопасность выше, так как они быстро всасываются и элиминируются, не накапливаясь в организме, особенно при наличии хронических нарушений функции почек и/или печени. Период его полувыведения составляет 1,8–4,7 ч, т. е. срок воздействия на ЦОГ-1 достаточно короток, и молекулы ЦОГ-1 получают возможность быстрого ресинтеза. А в очаге воспаления воздействие на ЦОГ-2 продолжается до 8–12 ч, обеспечивая мощные противовоспалительный и анальгезирующий эффекты [42].

Благодаря своим биохимическим свойствам нимесулид быстро попадает в очаг воспаления: через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме и синовиальной жидкости достигает 80% от максимальной, а полный терапевтический эффект отмечается через 1–3 ч. Безусловно важным признается и широкий спектр дополнительных эффектов, не опосредованных ингибированием ЦОГ [43].

Все эти преимущества нимесулида подкрепляются и благоприятным профилем безопасности в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, что подтверждено крупными рандомизированными исследованиями и метаанализами и данными локальных российских исследований [14–16]<sup>4</sup>. Эффективность и безопасность нимесулида послужили основанием приверженности отечественных ученых и врачей разных специальностей к использованию нимесулида в своей практике [44, 45].

К аргументам в пользу нимесулида относятся и невысокие риски межлекарственных взаимодействий, что обусловлено особенностями строения молекулы, не требующей участия в метаболизме ни гликопротеина Р, ни цитохрома CYP2C9, являющегося основным цитохромом метаболизма большинства НПВП [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крупными международными рандомизированными исследованиями и метаанализами, а также данными локальных российских исследований подтверждены высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности нимесулида, что позволяет использовать его при терапии коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией, факторами риска и противопоказаниями для применения других НПВП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мартынов А.И., Наумов А.В., Вёрткин А.Л. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015; 4: 39–46. [Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L. et al. Observation of the patients with osteoarthritis with comorbidity in general medical practice: expert opinions based on evidentiary medicine. *Lechaschi Vrach*. 2015; 4: 39–46. (in Russian)]
2. Улумбекова Г.Э., Калашникова А.В. Подходы к формированию концепции национальной лекарственной политики. Часть 1. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2018; 4(14): 53–75. [Ulumbekova G.E., Kalashnikova A.V. Approaches to the formation of the concept of national pharmaceutical policy. Part I. Analysis of the pharmaceutical market in the Russian Federation. *Healthcare Management: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2018; 4(14): 53–75. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2411-8621-2018-14003
3. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2011; 2: 20–4. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidities in clinical experience. Part 2. *Archive of Internal Medicine*. 2011; 2: 20–4. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24
4. Topper J.N., Cai J., Falb D. et al. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93(19): 10417–22. DOI: 10.1073/pnas.93.19.10417
5. Zingler G., Hermann B., Fischer T. et al. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risk. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol*. 2016; 9(11): 1–14. DOI: 10.1080/17512433.2016.1230495
6. Вёрткин А.Л., Прохорович Е.А., Горюлева Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе. Неотложная терапия. 2004; 1–2(16–17): 12–17. [Vertkin A.L., Prokhorovich E.A., Goruleva E.A. et al.

- The efficacy and safety of Ketorol for pain relief in prehospital settings. *Rescue Therapy*. 2004; 1–2(16–17): 12–17. (in Russian)]
7. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L. et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf*. 2017; 8(6): 173–82. DOI: 10.1177/2042098617690485
8. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746
9. Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2019; 21(10): 107–16. [Leonova M.V. Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2019; 21(10): 107–16. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190191
10. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA*. 1994; 272(10): 781–6.
11. Johnson A.G., Simons L.A., Simons J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1993; 35(5): 455–9. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04169.x
12. Sharrar R.G., Dieck G.S. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Ther. Adv. Drug Saf*. 2013; 4(5): 211–29. DOI: 10.1177/2042098613490780
13. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med*. 1994; 121(4): 289–300. DOI: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011
14. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *Рус. мед. журн*. 2009; 17(21): 1466–71. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A. et al. Evaluation of the frequency of side effects in long-term use of nimesulide in real clinica practice. *RMJ*. 2009; 17(21): 1466–71. (in Russian)]
15. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармако-*

<sup>4</sup> Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года...

- терапия. 2016; 17: 12–16. [Belyayeva I.B., Mazurov V.I. The efficacy and safety of nimesulide in the treatment of ankylosing spondylitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 17: 12–16. (in Russian)]
16. Мазуров В.И., Побегай О.В., Мартынов И.В. Сравнительная оценка влияния нимесулида (Найза) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(4): 485–91. [Mazurov V.I., Pobegai O.V., Martynov I.V. Comparative evaluation of the effects of nimesulide (Nise) and diclofenac on hemodynamic parameters in patients with osteoarthritis and hypertension. *Arterial Hypertension*. 2009; 15(4): 485–91. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-4-485-491
  17. Балабанова Р.М., Подряднова М.В. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите. *Современная ревматология*. 2014; 8(4): 86–9. [Balabanova R.M., Podryadnova M.V. Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; 8(4): 86–89. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-86-89
  18. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач*. 2008; 4: 75–8. [Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Nasonov E.L. Nimesulide in the treatment of chronic diseases of the joints. *Lechashchii Vrach*. 2008; (4): 75–8. (in Russian)]
  19. Avery A.J., Anderson C., Bond C.M. et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions in the UK “Yellow Card Scheme”: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol. Assess.* 2011; 15(20): 1–234, iii–iv. DOI: 10.3310/hta15200
  20. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368(9549): 1771–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
  21. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 113(25): 2906–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616219
  22. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332(7553): 1302–8. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302
  23. Ross S.J., Elgendy I.Y., Bavy A.A. Cardiovascular safety and bleeding risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19(1): 8. DOI: 10.1007/s11886-017-0814-5
  24. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894): 769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
  25. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur. Heart J.* 2006; 27(14): 1657–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl053
  26. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016; 354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
  27. Scarpignato C., Lanasa A., Blandizzi C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015; 13: 55.
  28. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G.; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362(9382): 428–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14066-4
  29. Bavy A.A., Fridtjof T., Allison M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the Women's Health Initiative. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2014; 7(4): 603–10. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000800
  30. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22(6): 559–70. DOI: 10.1002/pds.3437
  31. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? *Доктор.Ру*. 2020; 19(7): 68–75. [Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Details of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients. ways to minimise the risks of NSAID-induced GIT complications. *Doctor.Ru*. 2020; 19(7): 68–75. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75
  32. Bak S., Andersen M., Tsiropoulos I. et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke*. 2003; 34(2): 379–86.
  33. Haag M.D., Bos M.J., Hofman A. et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(11): 1219–24. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1219
  34. Abraham N.S., El-Serag H.B., Hartman C. et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25(8): 913–24. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03292.x
  35. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20(12): 1225–36. DOI: 10.1002/pds.2227
  36. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2016; 47(2): 356–64. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011678
  37. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M. et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158(10): 1108–12. DOI: 10.1001/archinte.158.10.1108
  38. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(6): 777–84. DOI: 10.1001/archinte.160.6.777
  39. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z. et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(2): 141–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.525
  40. Ungprasert P., Srivali N., Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin. Cardiol.* 2016; 39(2): 111–18. DOI: 10.1002/clc.22502
  41. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26(9): 685–90. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.09.012
  42. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *Eur. J. Pharmacology*. 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
  43. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Доктор.Ру*. 2020; 19(4): 18–22. [Knorring G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of action of nimesulide: current understanding. *Doctor.Ru*. 2020; 19(4): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22
  44. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии. Трудный пациент. 2010; 8(6–7): 51–7. [Nasonova V.A., Karateev A.E. Use of nimesulide in rheumatology. *Difficult Patient*. 2010; 8(6–7): 51–7. (in Russian)]
  45. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. Эффективная фармакотерапия. 2021. 17(7): 40–6. [Belyayeva I.B., Mazurov V.I. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients with rheumatic diseases: emphasis on nimesulide. *Effective Pharmacotherapy*. 2021. 17(7): 40–6. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46
  46. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279(15): 1200–5. DOI: 10.1001/jama.279.15.1200

Поступила / Received: 09.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.11.2021



# Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, О.В. Перетяtko

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить клинические проявления и показатели оксидативного стресса у пациентов с различными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

**Дизайн:** одномоментное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 119 пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ: неэрозивной рефлюксной болезнью (n = 42); эрозивным эзофагитом в стадии А-В (n = 27); эрозивным эзофагитом в стадии С-Д (n = 24) и пищеводом Барретта (n = 26). Всем больным проводили увеличительную и узкоспектральную эндоскопию пищевода с забором биоптатов. Методом иммуноферментного анализа определяли в биоптатах и крови всех пациентов концентрации малонового диальдегида (МДА), каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гистологическое исследование биоптатов пищевода было выполнено при подозрении на пищевод Барретта у 29 человек.

**Результаты.** Жалобы на дисфагию и одиофагию наблюдали только у пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта. Изжога периодичностью 3 раза в неделю и больше регистрировалась в 2 раза чаще у больных эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта, чем у лиц с неэрозивной рефлюксной болезнью и эзофагитом А-В.

У пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта в сравнении с больными неэрозивной рефлюксной болезнью и эзофагитом А-В в биоптатах пищевода концентрация МДА превалировала в 2,2–3,6 раза (p < 0,001), тогда как СОД и каталаза повышались в 1,5 раза (p < 0,01 и p < 0,03 соответственно). В сыворотке крови отмечались аналогичные, но менее выраженные изменения.

**Заключение.** Мы обнаружили более выраженную клиническую манифестацию у больных эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта. Продемонстрированное нами повышение концентрации МДА в биоптатах пищевода и крови у пациентов с эзофагитом С-Д и пищеводом Барретта позволяет предполагать, что оксидативный стресс является маркером неблагоприятного течения ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, оксидативный стресс.

**Вклад авторов:** Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Тонких Ю.Л. — клинический осмотр пациентов, участие в написании статьи; Каспаров Э.В. — подготовка литературной справки для интерпретации исследований; Васютин А.В. — методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация результатов лабораторных исследований, математическая обработка материала, участие в написании статьи; Перетяtko О.В. — проведение лабораторных исследований.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Перетяtko О.В. Клинико-биохимическая характеристика больных с различными клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39



## Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease

V.V. Tsukanov, Yu.L. Tonkikh, E.V. Kasparov, A.V. Vasyutin, O.V. Peretyatko

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Study Objective:** To study the clinical manifestations and oxidative stress parameters in patients with various variants of gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Study Design:** Cross-sectional comparative study.

**Materials and Methods.** We examined 119 patients with various clinical variants of GERD: non-erosive reflux disease (n = 42); stage A-B erosive esophagitis (n = 27); stage C-D erosive esophagitis (n = 24), and Barrett esophagus (n = 26).

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, заместитель директора ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН по научно-организационной работе. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: [clinic@impn.ru](mailto:clinic@impn.ru)

(Окончание на с. 35.)

All patients underwent magnified and narrow-band esophagus endoscopy with biopsy. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure malondialdehyde (MDA), catalase and superoxide dismutase (SOD) concentration in biopsy samples and blood of all patients. Esophagus biopsy samples were examined histochemically in 29 patients with suspected Barrett esophagus.

**Study Results.** Only patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus complained of dysphagia and odynophagia. Epigastric burning (at least 3 times a week) was recorded twice more often in patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus compared to patients with non-erosive reflux disease and stage A-B esophagitis.

In patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus, MDA concentration in esophagus biopsy samples was 2.2–3.6 times higher ( $p < 0.001$ ), whereas SOD and catalase levels were 1.5 times higher ( $p < 0.01$  and  $p < 0.03$ , respectively) vs patients with non-erosive reflux disease and stage A-B esophagitis. Blood serum demonstrated similar, but less marked changes.

**Conclusion.** We have found out a more marked clinical manifestation in patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus. The demonstrated increase in MDA level in esophagus biopsy samples and blood of patients with stage C-D esophagitis and Barrett esophagus makes it possible to assume that the oxidative stress is a marker of unfavourable course of GERD.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, lipid peroxidation, antioxidant protection, oxidative stress.

**Contributions:** Tsukanov, V.V. — study design, review of critically important material, text editing, approval of the manuscript for publication; Tonkikh, Yu.L. — clinical examination of patients, text of the article; Kasparov, E.V. — review of references for study interpretation; Vasyutin, A.V. — administration of laboratory tests and interpretation of laboratory test results, mathematical processing of materials, text of the article; Peretyatko, O.V. — laboratory tests.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Peretyatko O.V. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Various Clinical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-34-39

## ВВЕДЕНИЕ

Реальная возможность уменьшить смертность от рака пищеварительного тракта заключается в своевременной диагностике, лечении и профилактике предраковых изменений. В настоящее время все крупные международные клинические рекомендации утверждают, что пищевод Барретта (ПБ) является предраковым заболеванием пищевода [1–3]. Многократно более высокий риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ подтверждается в когортных исследованиях при пролонгированном наблюдении [4, 5].

Однако попытки установить биологические маркеры, определяющие уровень риска канцерогенеза у лиц с ПБ, до сих пор не привели к ощутимым результатам [6]. Несмотря на то что место оксидативного стресса в патогенезе рака пищеварительной системы не вызывает сомнений [7], конкретные исследования результатов свободнорадикального окисления у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) являются единичными [8]. В этой связи уточнение характера изменений в показателях малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантных ферментов при различных формах ГЭРБ является, безусловно, актуальным.

**Цель исследования:** изучить особенности показателей МДА и антиоксидантных ферментов у пациентов с различными вариантами ГЭРБ.

**Дизайн исследования.** Представлены результаты одномоментного сравнительного исследования продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты, определяемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови и биоптатах дистальной части пищевода у 119 пациентов с четырьмя клиническими вариантами ГЭРБ: неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), эрозивной ГЭРБ на стадиях А-В и С-Д и пищеводом Барретта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 119 пациентов с различными клиническими вариантами ГЭРБ, среди которых были 61 мужчина и 58 женщин. Средний возраст пациентов составил  $44,5 \pm 1,7$  года. НЭРБ была диагностирована у 42 человек (19 мужчин и 23 женщины; средний возраст —  $45,6 \pm 2,3$  года), эзофагит в стадии А-В — у 27 лиц (14 мужчин и 13 женщин; средний возраст —  $43,2 \pm 2,1$  года), эзофагит в стадии С-Д — у 24 больных (13 мужчин и 11 женщин; средний возраст —  $41,6 \pm 2,5$  года), ПБ — у 26 пациентов (15 мужчин и 11 женщин; средний возраст —  $46,3 \pm 2,7$  года).

Клиническую симптоматику всех 119 пациентов изучали на основании стандартных анкет; пациентам проводили увеличительную и узкоспектральную эндоскопию пищевода на аппаратах GIF-XP190N, совместимых с системой EVIS EXERA III компании Olympus. У всех пациентов брали венозную кровь и биоптаты пищевода для определения содержания МДА, каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гистологическое исследование биоптатов пищевода было выполнено при подозрении на ПБ у 29 человек.

Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно рекомендациям Монреальского консенсуса [9]. Для диагностики эзофагита применяли лос-анджелесскую классификацию [10]. ПБ диагностировали на основании данных эндоскопии и морфологического исследования как участок цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода (кишечной метаплазии), расположенный проксимальнее зоны пищеводно-желудочного перехода, имеющий длину не менее 1 сантиметра [1].

Критерии исключения из исследования: выраженная хроническая патология различных органов и систем, новообразования, инфекционные заболевания, перенесенные в течение последних 6 месяцев, дисплазия пищевода.

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Перетьяко Ольга Викторовна — к. м. н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3723-2874. <http://orcid.org/0000-0003-1142-3933>. E-mail: peretyatko@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 34.)

Для определения содержания МДА, СОД и каталазы биоптаты пищевода гомогенизировали в 0,05% трис-HCl-буфере (рН = 7,8). Гомогенат центрифугировали 10 минут при 1000 g; полученный супернатант вторично центрифугировали 10 минут при 14000 g. Приготовленную надосадочную жидкость использовали для определения биохимических показателей [11, 12]. Венозную кровь для определения МДА, СОД и каталазы забирали у пациентов из локтевой вены с 8 до 9 часов утра натощак и распределяли в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем). Концентрацию МДА, СОД и каталазы в биоптатах пищевода и крови определяли методом ИФА на анализаторе «СтатФакс-3000» с помощью наборов Cloud-Clone Corp., США.

Пациентов обследовали с разрешения этического комитета ФГБНУ НИИ МПС (Протокол № 11 от 11.11.2016) и в соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях.

Результаты оценивали согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0). Для количественных показателей выборку описывали с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде первого и третьего квартилей ( $C_{25}$  и  $C_{75}$ ). Статистическую значимость

различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Достоверным считался уровень значимости при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы проанализировали анамнестические данные и частоту симптомов у пациентов с различными вариантами ГЭРБ. Длительность заболевания была отчетливо более высокой у пациентов с ПБ по сравнению с больными НЭРБ и эзофагитом стадии А-В. Анамнез заболевания более 10 лет отмечался у 2/3 пациентов с ПБ и только у 1/5 пациентов с НЭРБ и эзофагитом стадии А-В (табл. 1).

Частота еженедельной изжоги и отрыжки не имела существенных различий у пациентов с НЭРБ, эзофагитом и ПБ. Жалобы на дисфагию и одинофагию наблюдали только у пациентов с эзофагитом С-Д и ПБ (табл. 2). При более подробном анализе было установлено, что частота изжоги 3 раза в неделю и больше регистрировалась в 2 раза чаще у больных эзофагитом С-Д и ПБ, чем у лиц с НЭРБ и эзофагитом А-В (табл. 3).

Мы обнаружили, что в биоптатах из слизистой пищевода содержание МДА значительно повышалось у пациентов с эзофагитом С-Д и ПБ. Концентрация МДА у лиц с ПБ была в 3,6 раза выше, чем у пациентов с НЭРБ, а СОД и каталаза повышались в 1,5 раза (табл. 4). Это свидетельствовало о наличии выраженного оксидативного стресса у пациентов с предраковыми изменениями в пищеводе.

В сыворотке крови регистрировались аналогичные, но менее выраженные изменения. Содержание МДА у больных

Таблица 1 / Table 1

### Длительность заболевания у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)

Duration of disease in patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, n (%)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Длительность заболевания / Duration of disease		
	менее 5 лет / less than 5 years	от 5 до 10 лет / 5 to 10 years	более 10 лет / more than 10 years
НЭРБ / NERD (n = 42)	19 (45,2)	15 (35,7)	8 (19,0)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	10 (37,0)	11 (40,7)	6 (22,2)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	5 (20,8)	11 (45,8)	8 (33,3)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	3 (11,5)	8 (30,8)	15 (57,7)
ОШ; 95%-ный ДИ; $p_{1-2}$ / OR; 95% CI; $p_{1-2}$	1,38; 0,52–3,66; 0,67	0,81; 0,30–2,15; 0,87	0,81; 0,26–2,59; > 0,9
ОШ; 95%-ный ДИ; $p_{1-3}$ / OR; 95% CI; $p_{1-3}$	2,94; 0,96–9,02; 0,09	0,66; 0,24–1,80; 0,58	0,48; 0,16–1,46; 0,32
ОШ; 95%-ный ДИ; $p_{1-4}$ / OR; 95% CI; $p_{1-4}$	<b>5,57; 1,56–19,91; 0,009</b>	1,23; 0,44–3,41; 0,88	<b>0,18; 0,06–0,53; 0,003</b>
ОШ; 95%-ный ДИ; $p_{2-3}$ / OR; 95% CI; $p_{2-3}$	2,13; 0,63–7,18; 0,3	0,82; 0,28–2,43; > 0,9	0,59; 0,18–1,96; 0,57
ОШ; 95%-ный ДИ; $p_{2-4}$ / OR; 95% CI; $p_{2-4}$	4,03; 1,04–15,68; 0,07	1,52; 0,50–4,59; 0,64	<b>0,22; 0,07–0,72; 0,02</b>
ОШ; 95%-ный ДИ; $p_{3-4}$ / OR; 95% CI; $p_{3-4}$	1,89; 0,44–8,22; 0,61	1,85; 0,60–5,74; 0,42	0,38; 0,12–1,18; 0,15

#### Примечания.

- Здесь и в таблицах 2 и 3: уровень достоверности определен при помощи отношения шансов.
- Здесь и в таблицах 2 и 3: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДИ — доверительный интервал, НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ОШ — отношение шансов.

#### Notes.

- Here and tables 2, 3: the confidence level was found using odds ratio.
- Here and tables 2, 3: GERD — gastroesophageal reflux disease, CI — confidence interval, NERD — non-erosive reflux disease, OR — odds ratios.

Таблица 2 / Table 2

**Частота пищеводных симптомов у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)**

Rate of esophageal symptoms in patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, n (%)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Симптомы / Symptoms			
	еженедельная изжога / weekly epigastric burning	отрыжка / belching	дисфагия / dysphagia	одинофагия / odynophagia
НЭРБ / NERD (n = 42)	42 (100,0)	29 (69,0)	0	0
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	22 (81,5)	20 (74,1)	0	0
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	19 (79,2)	17 (70,8)	6 (25,0)	6 (25,0)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	22 (84,6)	19 (73,1)	6 (23,1)	6 (23,1)
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>1-2</sub> / OR; 95% CI; p <sub>1-2</sub>	<b>20,78; 1,10–392,95; 0,02</b>	0,80; 0,28–2,30; 0,86	–	–
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>1-3</sub> / OR; 95% CI; p <sub>1-3</sub>	<b>23,97; 1,26–455,44; 0,01</b>	0,94; 0,32–2,73; 0,9	<b>0,03; 0,00–0,63; 0,003</b>	<b>0,03; 0,00–0,63; 0,003</b>
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>1-4</sub> / OR; 95% CI; p <sub>1-4</sub>	<b>17,00; 0,88–330,07; 0,04</b>	0,84; 0,29–2,43; > 0,9	<b>0,04; 0,00–0,69; 0,005</b>	<b>0,04; 0,00–0,69; 0,005</b>
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>2-3</sub> / OR; 95% CI; p <sub>2-3</sub>	1,15; 0,31–4,36; 0,88	1,17; 0,35–3,88; > 0,9	<b>0,05; 0,00–0,98; 0,02</b>	<b>0,05; 0,00–0,98; 0,02</b>
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>2-4</sub> / OR; 95% CI; p <sub>2-4</sub>	0,82; 0,21–3,24; > 0,9	1,05; 0,32–3,45; 0,82	<b>0,06; 0,00–1,08; 0,03</b>	<b>0,06; 0,00–1,08; 0,03</b>
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>3-4</sub> / OR; 95% CI; p <sub>3-4</sub>	0,71; 0,18–2,83; 0,89	0,90; 0,27–2,98; 0,89	1,11; 0,32–3,89; 0,86	1,11; 0,32–3,89; 0,86

Таблица 3 / Table 3

**Частота изжоги у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n (%)**

Rate of epigastric burning in patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, n (%)

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Частота изжоги / Epigastric burning		
	1 раз в неделю / once a week	2 раза в неделю / 2 times a week	3 раза в неделю и чаще / 3 and more times a week
НЭРБ / NERD (n = 42)	21 (50,0)	13 (31,0)	8 (19,0)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	11 (40,7)	6 (22,2)	5 (18,5)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	3 (12,5)	6 (25,0)	10 (41,7)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	4 (15,4)	7 (26,9)	11 (42,3)
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>1-2</sub> / OR; 95% CI; p <sub>1-2</sub>	1,43; 0,55–3,75; 0,61	1,51; 0,51–4,49; 0,61	1,01; 0,30–3,34; 0,79
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>1-3</sub> / OR; 95% CI; p <sub>1-3</sub>	<b>6,14; 1,71–22,05; 0,005</b>	1,30; 0,43–3,92; 0,82	0,34; 0,11–1,01; 0,09
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>1-4</sub> / OR; 95% CI; p <sub>1-4</sub>	<b>5,00; 1,54–16,20; 0,009</b>	1,19; 0,41–3,43; > 0,9	0,33; 0,11–0,97; 0,07
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>2-3</sub> / OR; 95% CI; p <sub>2-3</sub>	4,28; 1,10–16,64; 0,052	0,86; 0,25–3,01; > 0,9	0,34; 0,10–1,15; 0,13
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>2-4</sub> / OR; 95% CI; p <sub>2-4</sub>	3,48; 0,99–12,30; 0,08	0,79; 0,23–2,65; > 0,9	0,33; 0,10–1,10; 0,11
ОШ; 95%-ный ДИ; p <sub>3-4</sub> / OR; 95% CI; p <sub>3-4</sub>	0,81; 0,18–3,71; > 0,9	0,91; 0,27–3,12; 0,87	0,98; 0,32–2,94; 0,81

с ПБ повышалось в 3,1 раза, а концентрация СОД и каталазы — в 1,4 раза (табл. 5). Это позволило считать, что оксидативный стресс был более выражен в слизистой пищевода по сравнению с показателями в сыворотке крови.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Следует заметить, что существует точка зрения, согласно которой клиническая симптоматика у пациентов с ПБ не имеет специфических особенностей [13]. Мы получили

**Показатели малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке пищевода у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нг/мл (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**  
**Malondialdehyde and antioxidative enzymes concentration in esophageal mucosa of patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, ng/mL (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Показатели / Parameters		
	малоновый диальдегид / malondialdehyde	супероксиддисмутаза / superoxide dismutase	каталаза / catalase
НЭРБ / NERD (n = 42)	68,4 (46–81,2)	1,1 (0,6–1,7)	1,0 (0,72–1,3)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	87,4 (62–186)	1,2 (0,9–1,8)	1,2 (0,9–1,6)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	194 (148–276)	1,4(1,1–2,3)	1,4 (1,1–2,1)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	245 (171–341)	1,7 (1,3–2,5)	1,5 (1,2–2,4)
p <sub>1-2</sub>	0,1	0,6	0,2
p <sub>1-3</sub>	< 0,001	0,2	0,04
p <sub>1-4</sub>	< 0,001	0,01	0,03

Примечания.

1. Здесь и в таблице 5 статистическую значимость различий рассчитывали с помощью критерия Манна — Уитни.

2. Здесь и в таблице 5: НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь.

Notes.

1. Here and table 5: statistical significance of differences was calculated using Mann-Whitney test.

2. Here and table 5: NERD — non-erosive reflux disease.

**Показатели малонового диальдегида и антиоксидантных ферментов в крови у пациентов с различными клиническими вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нг/мл (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**  
**Malondialdehyde and antioxidative enzymes concentration in blood of patients with various clinical variants of gastroesophageal reflux disease, ng/mL (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Стадии ГЭРБ / GERD stage	Показатели / Parameters		
	малоновый диальдегид / malondialdehyde	супероксиддисмутаза / superoxide dismutase	каталаза / catalase
НЭРБ / NERD (n = 42)	59,6 (41–76,4)	1,0 (0,5–1,4)	0,9 (0,5–1,2)
Эзофагит А-В / Stage A-B esophagitis (n = 27)	76,3 (57–121)	1,1 (0,7–1,6)	1,0 (0,7–1,4)
Эзофагит С-Д / Stage C-D esophagitis (n = 24)	152 (116–238)	1,3(1,0–1,9)	1,2 (0,9–1,7)
Пищевод Барретта / Barrett esophagus (n = 26)	187 (136–271)	1,4 (1,1–2,3)	1,3 (1,0–1,9)
p <sub>1-2</sub>	0,2	0,7	0,5
p <sub>1-3</sub>	< 0,001	0,3	0,1
p <sub>1-4</sub>	< 0,001	0,04	0,06

другие результаты, указывающие на статистически значимо более высокую частоту изжоги — 3 раза в неделю, дисфагии и одинофагии у больных с метаплазией в пищеводе в сравнении с лицами с НЭРБ и пациентами с эзофагитом в стадии А-В. Подобные результаты мы ранее отмечали в других наших работах [14–16].

В настоящее время активно обсуждаются различные аспекты предраковых изменений в пищеводе [17, 18]. Ведется активный поиск различных биомаркеров для стратификации риска аденокарциномы пищевода [6]. Мнение об участии оксидативного стресса в развитии патологии сейчас является общепринятым [19]. Один из продуктов

перекисного окисления липидов, МДА, обладает токсическим действием на митохондрии, плазматические мембраны, эндоплазматический ретикулум и пероксисомы, что, в свою очередь, активирует воспаление и провоцирует развитие рака.

Цитотоксическое действие МДА в настоящее время является хорошо документированным [20], но эти идеи до сих пор не применяются для понимания канцерогенеза в пищеводе. Вместе с тем повышение эффективности профилактики аденокарциномы пищевода возможно при определении факторов, влияющих на прогрессирование метаплазии в дисплазию и рак [21]. В то же время недостаточно работ, изучающих роль свободнорадикального окисления при ГЭРБ [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обнаружили увеличение длительности течения заболевания и более выраженную клиническую манифестацию у больных эзофагитом стадии С-D и ПБ. С нашей точки зрения, большое значение имеет продемонстрированное нами повышение концентрации МДА в биоптатах пищевода и крови у пациентов с эзофагитом С-D и ПБ. Очевидно, что пациенты с верифицированным оксидативным стрессом нуждаются в наиболее активном диспансерном наблюдении и дополнительных лечебно-профилактических мероприятиях. С нашей точки зрения, МДА можно применять в качестве биомаркера повышенного риска канцерогенеза в пищеводе.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. et al. *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus*. *Gut*. 2014; 63(1): 7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
2. Weusten B., Bisschops R., Coron E. et al. *Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement*. *Endoscopy*. 2017; 49(2): 191–8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
3. Sharma P., Shaheen N.J., Katzka D. et al. *AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus With Dysplasia and/or Early Cancer: Expert Review*. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 760–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.051
4. Coleman H.G., Xie S.-H., Lagergren J. *The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma*. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 390–405. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.046
5. Cook M.B., Coburn S.B., Lam J.R. et al. *Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's oesophagus cohort*. *Gut*. 2018; 67(3): 418–529. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312223
6. Souza R.F., Spechler S.J. *Advances in Biomarkers for Risk Stratification in Barrett's Esophagus*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 105–15. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.007
7. Gentile F., Arcaro A., Pizzimenti S. et al. *DNA damage by lipid peroxidation products: implications in cancer, inflammation and autoimmunity*. *AIMS Genet.* 2017; 4(2): 103–37. DOI: 10.3934/genet.2017.2.103
8. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X. et al. *In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38*. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020; 318(3): G464–78. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019
9. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
10. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification*. *Gut*. 1999; 45(2): 172–80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
11. Gregg J.H. *Centrifugal homogenizer*. *Science*. 1965; 150(3704): 1739–40. DOI: 10.1126/science.150.3704.1739
12. Singh K., Gupta A., Buchner A.-J. et al. *Analysis of centrifugal homogenization and its applications for emulsification & mechanical cell lysis*. *J. Colloid. Interface Sci.* 2019; 547: 127–35. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.03.036
13. Eluri S., Shaheen N.J. *Barrett's esophagus: diagnosis and management*. *Gastrointest. Endosc.* 2017; 85(5): 889–903. DOI: 10.1016/j.gie.2017.01.007
14. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В. и др. *Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири*. *Терапевтический архив*. 2013; 85(1): 62–5. [Butorin N.N., Bichurina T.B., Tsukanov V.V. et al. *The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013; 85(1): 62–5. (in Russian)]
15. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В. и др. *Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования*. *Терапевтический архив*. 2014; 86(2): 23–6. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V. et al. *Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: Results of a 5-year prospective study*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(2): 23–6. (in Russian)]
16. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В. и др. *Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста*. *Терапевтический архив*. 2016; 88(2): 28–32. [Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Onuchina E.V. et al. *The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 88(2): 28–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688228-32
17. Moayyedi P., El-Serag H.B. *Current Status of Chemoprevention in Barrett's Esophagus*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 117–30. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.008
18. Cook M.B., Thrift A.P. *Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance*. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(1): 1–26. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.001
19. Hayes J.D., Dinkova-Kostova A.T.D., Tew K.D. *Oxidative Stress in Cancer*. *Cancer Cell*. 2020; 38(2): 167–97. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.001
20. Tsikas D. *Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges*. *Anal. Biochem.* 2017; 524: 13–30. DOI: 10.1016/j.ab.2016.10.021
21. Que J., Garman K.S., Souza R.F. et al. *Pathogenesis and Cells of Origin of Barrett's Esophagus*. *Gastroenterology*. 2019; 157(2): 349–64.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.072

Поступила / Received: 15.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.06.2021





# Моноклональная гаммапатия ренального значения — новые возможности лечения

Н.В. Фомина<sup>1, 2</sup>, Е.В. Уткина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

<sup>2</sup> ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева»; Россия, г. Кемерово

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** привлечение внимания к новым возможностям лечения пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS).

**Основные положения.** В статье проанализированы и систематизированы современные данные о возможностях лечения MGRS. Это заболевание неблагоприятно влияет на качество жизни пациента, приводит к дисфункции почечной паренхимы и к развитию терминальной стадии хронической болезни почек. Особое внимание уделено совместной работе гематологической и нефрологической служб в оказании помощи этим больным. Представлены возможности современной клон-ориентированной терапии, отрицательные и положительные характеристики используемых в практике химиотерапевтических препаратов.

**Заключение.** Современным приоритетным подходом при лечении пациентов с MGRS является тесное сотрудничество нефрологов и гематологов с целью индивидуализации терапии в соответствии с клиническими вариантами течения заболевания и наличием сопутствующих патологий.

**Ключевые слова:** моноклональная гаммапатия ренального значения, клон-ориентированная терапия, моноклональный белок.

**Вклад авторов:** Фомина Н.В. — интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Уткина Е.В. — получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Фомина Н.В., Уткина Е.В. Моноклональная гаммапатия ренального значения — новые возможности лечения. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-40-46



# Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: New Capabilities of Therapy

N.V. Fomina<sup>1, 2</sup>, E.V. Utkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650056

<sup>2</sup> S.V. Belyaev Kuzbas Regional Clinical Hospital; 22 Oktyabrskiy Pr., Kemerovo, Russian Federation 650066

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To draw attention to the new capabilities of the therapy of patients with monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS).

**Key Points.** The article analyses and systematises available information on possible therapies of MGRS. This condition adversely affects the quality of a patient's life, causes renal parenchyma dysfunction and terminal chronic kidney disease. Special attention is paid to cooperation between hematologists and nephrologists in management of such patients. We describe the capabilities of the modern clone-oriented therapy, advantages and disadvantages of chemotherapeutic agents used.

**Conclusion.** Currently, the preferred approach to management of patients with MGRS is close cooperation between hematologists and nephrologists in order to personalize therapy taking into account clinical course of the disease and concomitant pathologies.

**Keywords:** monoclonal gammopathy of renal significance, clone-oriented therapy, monoclonal protein.

**Contributions:** Fomina, N.V. — data interpretation, article editing, approval of the final version of the article for publication, full responsibility for the content; Utkina, E.V. — data collection and analysis, text of the article, approval of the final version of the article for publication, full responsibility for the content.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Fomina N.V., Utkina E.V. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: New Capabilities of Therapy. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 40–46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-40-46

Фомина Наталья Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России; врач-кардиолог ГАУЗ КОКБ. 650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22. <https://orcid.org/0000-0003-2139-5446>. E-mail: [natafomin@mail.ru](mailto:natafomin@mail.ru)

Уткина Екатерина Владимировна (автор для переписки) — врач-ординатор первого года обучения по специальности «терапия» ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. <https://orcid.org/0000-0002-2000-3562>. E-mail: [goll1997.2011@mail.ru](mailto:goll1997.2011@mail.ru)

**М**оноклональная гаммапатия неопределенного значения (monoclonal gammopathies of undetermined significance, MGUS), связанная с выработкой аномальных моноклональных белков (парапротеинов, М-протеинов), представляет собой сложную неоднородную группу заболеваний, вызываемых нарушением моноклональной пролиферации клеток В-лимфоидного ряда, секретирующих один тип иммуноглобулинов и/или составляющие их цепей [1–3]<sup>1</sup>.

В настоящее время в клинической практике врачи сталкиваются с разнообразными почечными поражениями, связь которых с MGUS является доказанной. В 2012 году для дифференциации этих состояний, проявляющихся нефротоксичным эффектом моноклонального белка (парапротеина), состоящего из полноразмерной молекулы иммуноглобулина или его части (только легкой цепи или только тяжелой цепи), Международная группа по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) ввела новый термин — моноклональная гаммапатия ренального значения (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS) [4, 5].

Многие вопросы, в том числе касающиеся определения тактики лечения, недостаточно разработаны в практической медицине России, что вызывает существенные проблемы при оказании помощи больным. Недоступность лечения обусловлена тем, что диагноз в России не рассматривается как отдельное заболевание, таких пациентов относят к группе MGUS или к случаям В-клеточной пролиферации без критериев для начала терапии [1–3]<sup>2</sup>.

Недостаточная оценка клинического прогноза данного поражения — это еще одна проблема при лечении пациентов с MGRS. MGRS нельзя отнести к доброкачественным состояниям, поскольку клон — популяция клеток, возникшая из клетки-предшественницы и наследующая все ее свойства, которая способна неуклонно продуцировать моноклональный белок и поражать любую структуру нефрона (клубочка, канальцев, интерстиции, сосудов); для нее характерно наличие организованных депозитов (фибрилярных при AL- и

АН-амилоидозе; микротубулярных при криоглобулинемическом и иммунотактоидном гломерулонефрите; кристаллических при проксимальной тубулопатии легких цепей с наличием или отсутствием синдрома Фанкони) или неорганизованных депозитов (при болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов, С3-гломерулопатии, тромботической микроангиопатии) [5–8]. Все это ведет к дисфункции почечной паренхимы и, в итоге, к развитию терминальной стадии хронической болезни почек (С5 ХБП) [9].

Целью данного обзора является привлечение внимания к новым возможностям лечения пациентов с MGRS.

По данным клиники НИИ нефрологии г. Санкт-Петербурга, 5-летняя почечная выживаемость при MGRS значительно ниже, чем при других вариантах нефропатий (IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, мембранопротрофиеративном гломерулонефрите, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, гломерулонефрите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов, диабетической нефропатии) (рис. 1)<sup>3</sup>.

При MGRS риск трансформации клона в злокачественную форму на первом году составляет 10% (в 3,3 раза выше, чем при иных патологиях) [6], что определяет прогноз жизни. С учетом крайне неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов необходим верный подход к выбору терапии, однако в настоящее время отсутствуют утвержденные рекомендации и стандарты лечения [10]. Сейчас терапия пациентов с MGRS основывается на гематологических критериях [1–3]<sup>4</sup>. Вместе с тем таких больных должны вести врачи двух специальностей — нефрологи и гематологи (рис. 2) [1–3]<sup>5</sup>.

Диагноз MGRS должен быть выставлен на основе установления патогенетической связи поражения почек и парапротеина, продуцируемого клоном В-лимфоцитов. Поэтому при гематологическом обследовании тип моноклонального белка (парапротеина, М-протеина), выявленного в сыворотке крови или моче, должен быть идентичен типу моноклонального белка, определенного в почечном биоптате [1–5]<sup>6</sup>.

Рис. 1. Данные Научно-исследовательского института нефрологии г. Санкт-Петербурга — 5-летняя почечная выживаемость при различных нефропатиях  
 Fig. 1. Data from the St. Petersburg Scientific and Research Institute of Nephrology: 5-year renal survival in various nephropathies



<sup>1</sup> Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Междисциплинарный подход в практике врача-терапевта: фокус на моноклональную гаммапатию ренального значения (сокращенная версия Консенсуса гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии). Терапия. 2020; 2(36): 22–33. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.22-33; Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: Консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 102–118. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.

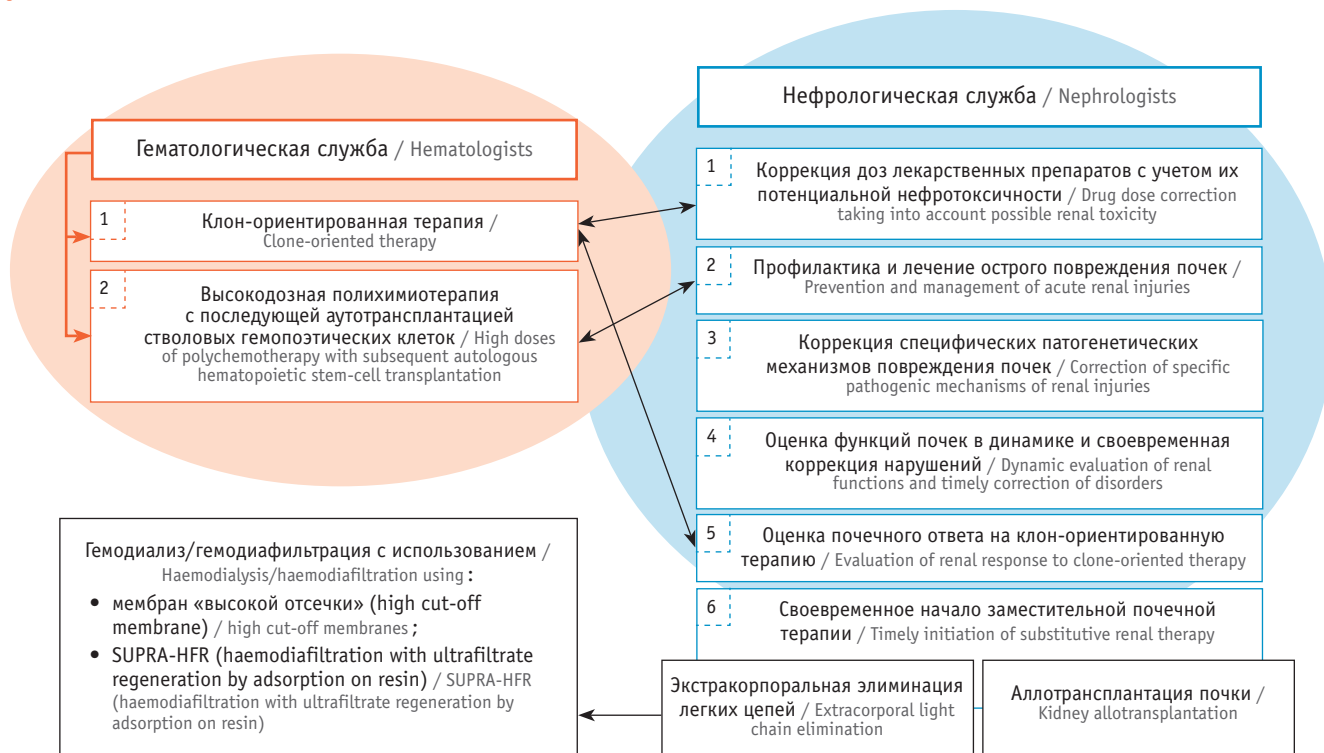
<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Там же.

Рис. 2. Взаимодействие гематологической и нефрологической служб при лечении пациента с моноклональной гаммапатией ренального значения [1–5]

Fig. 2. Cooperation between hematologists and nephrologists in management of patients with monoclonal gammopathy of renal significance [1–5]



## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА

Терапевтическая стратегия врачей-гематологов заключается в выявлении парапротеина и клона В-клеточной линии дифференцировки и принятии решения о назначении клон-ориентированной терапии [11].

Для обнаружения клона и парапротеина в практике используют следующие высокочувствительные методики: иммунофенотипирование костного мозга, генетическое исследование, иммунофиксацию сыворотки крови, мочи, определение в сыворотке свободных легких цепей методом Freelite или другими методами [1–5]. Химиотерапия должна быть адаптирована к природе клона.

В настоящее время в России клон-ориентированной терапией обеспечены только пациенты с гемобластомами (лимфомами, множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом), в то время как больные MGRS не входят в программу обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (Федеральный закон № 299 от 03.08.2018 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [1–3]<sup>7</sup>. Отсутствие лечения обусловлено тем, что этих пациентов относят к группе MGUS или к случаям В-клеточной пролиферации без критериев для начала терапии [1–5]. В стандарты оказания помощи больным с MGRS (кроме AL-амилоидоза) не входит высокодозная полихимиотерапия с последующей ауто-трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови (аутоТГСК), применение которой позволяет достигнуть консолидации гематологического ответа. В рандомизированных

клинических исследованиях оценена эффективность терапии при MGRS только в группе с амилоидозом [1–5].

Клон-ориентированная терапия MGRS проводится известными химиотерапевтическими лекарственными препаратами, применяемыми при множественной миеломе, В-лимфоме, хроническом лимфолейкозе и макроглобулинемии Вальденстрема: цитостатиками (циклофосфамидом, бендамустином, флударабином, доксорубицином и др.), глюкокортикоидами (дексаметазоном, преднизолоном), ингибиторами протеасом (бортезомибом и др.), моноклональными антителами (ритуксимабом, обинтузумабом, даратумумабом и др.). Многие из этих лекарственных средств назначаются в комбинированной форме из-за синергетического воздействия на В-клетки и плазматические клетки. Основные комбинации включают бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон; бендамустин и ритуксимаб, а также иммуномодуляторы (талидомид и леналидомид) [1–3, 12–15]<sup>8</sup>.

В семействе иммуномодулирующих препаратов талидомид считается более подходящим, чем леналидомид, поскольку последний выводится почками и в некоторых случаях может вызвать ухудшение функции почек. Однако сообщалось и о побочных эффектах талидомида, таких как развитие гиперкалиемии [16].

Бортезомиб — основной препарат в терапевтическом арсенале из-за безопасности и возможности назначения в полных дозах пациентам с терминальной стадией заболевания почек. Механизм его действия основан на ингибировании активности протеасом, которая вызывает апоптоз плазматической

<sup>7</sup> Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Междисциплинарный подход в практике врача-терапевта: фокус на моноклональную гаммапатию ренального значения...; Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения...

<sup>8</sup> Там же.

клетки, а также ингибирует путь NF-κB за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов и индукции антиапоптотических путей на канальцевом уровне. Обычно побочные эффекты несерьезны. Бортезомиб вызывает развитие или обострение периферической нейропатии, хотя это нежелательное явление встречается реже при подкожном введении. Рекомендуется профилактика опоясывающего герпеса из-за риска реактивации [13, 16].

Среди цитотоксических агентов мелфалан и циклофосфамид действуют на В-клетки и плазматические клетки, однако циклофосфамид используется более часто, поскольку он менее токсичен. Другой альтернативой является бендамустин, одобренный для лечения некоторых лимфом и подходящий для пациентов с почечной недостаточностью, поскольку он преимущественно метаболизируется в печени [17].

Кроме того, используется высокодозная полихимиотерапия с последующей аутоТГСК. При аутоТГСК чаще применяется мелфалан в миелоаблативных дозах в качестве кондиционирующей терапии [16–20]. Опыт аутоТГСК и применения различных режимов кондиционирования при множественной миеломе, безусловно, шире, чем при неамилоидных вариантах MGRS.

Так, в исследовании I. Breitzkreutz и соавт. с участием 27 диализных пациентов с множественной миеломой и 13 больных при использовании в качестве средства индукционной терапии бортезомиб показал более высокие результаты, чем у пациентов, которые получали винкристин, адриамицин, дексаметазон [21, 22].

В исследовании С. Scheid и соавт. включены 827 пациентов с диагностированной множественной миеломой в возрасте от 18 до 65 лет. У больных с миеломой с исходным уровнем креатинина  $\geq 2$  мг/дл частота ответа со стороны почек составила 63% в группе, получавшей винкристин, адриамицин, дексаметазон (VAD), и 81% в группе, получавшей бортезомиб, адриамицин, дексаметазон (PAD) с последующей ауто-ТГСК PAD ( $p = 0,31$ ) [22, 23].

Таким образом, лечение бортезомибом до и после аутоТГСК преодолевает негативное прогностическое влияние почечной недостаточности у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой [21, 23]. Данные подходы к аутоТГСК отчасти могут быть экстраполированы и на неамилоидные варианты MGRS.

Схемы химиотерапии при амилоидных вариантах MGRS основаны на вариантах лечения, используемых при множественной миеломе, и имеют накопительную базу и клинически значимые результаты.

Согласно анализу V. Sanchorawala и соавт., 35 пациентов с AL-амилоидозом получали 2 цикла индукции бортезомибом и дексаметазоном по графику 2 раза в неделю с последующим использованием бортезомиба и высоких доз мелфалана (HDM) и ауто-ТГСК. Из них 30 пациентов продолжили курс ауто-ТГСК, а 5 прекратили из-за клинического ухудшения во время индукции. У двух пациентов после ауто-ТГСК развились признаки аутологичного синдрома «трансплантат против хозяина», который отреагировал на стероиды; никаких других необычных осложнений не наблюдалось. Гематологический ответ был достигнут у 100% из 27 оцениваемых пациентов, которые завершили запланированное лечение: (63% — полный ответ (CR), 37% — очень хороший частичный ответ (VGPR). Включение бортезомиба в схему терапии способствует высокому уровню гематологических ответов после HDM/ауто-ТГСК у пациентов с AL-амилоидозом [21, 23, 24].

Из группы моноклональных антител ритуксимаб, нацеленный на антиген CD20, является эффективным препаратом при

различных формах MGRS, опосредованных В-лимфоцитарной клональной пролиферацией, благодаря хорошей переносимости и ограниченному числу побочных эффектов. Одобрен и даратумаб (человеческое моноклональное антитело IgG1κ, связывающееся с белком CD38), тем не менее в настоящее время данные о применении его у пациентов с MGRS ограничены [25, 26].

В работе E. Kastritis и соавт. обобщен 14-месячный опыт использования терапии на основе даратумаба у 25 пациентов с MGRS, 12 из которых ранее не получали лечения. Гематологический ответ в данной группе составил 74%: CR был у 5 пациентов (22%), VGPR — у 5 (22%), частичный ответ (PR) — у 7 (30%) [27].

Частота гематологического ответа у ранее не леченных пациентов составила 83% против 69% у больных, которые ранее получали другие комбинации химиопрепаратов.

Через 6 месяцев 55% пациентов, не находившихся на диализе, достигли снижения протеинурии менее чем на 30%, по крайней мере на 0,5 г/сут, без предполагаемого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [27].

К группе иммуномодулирующих препаратов нового поколения относят помалидомид, который первоначально был зарегистрирован для лечения пациентов с множественной миеломой, у которых возник рецидив после терапии леналидомидом [28].

Так, в исследовании F.A. Sharpley и соавт. по данным Национального центра амилоидоза (National Amyloidosis Centre) обобщен опыт применения помалидомида при рецидиве AL-амилоидоза у 29 пациентов (поражение почек было у 14 (48,3%) человек). Гематологический ответ оценивали через 3 месяца: VGPR наблюдался у 10 (34,5%) больных, PR — у 9 (31%), стабильное или прогрессирующее заболевание — у 7 (24,1%). Окончательная оценка проводилась через 6 месяцев: ни один из пациентов не достиг CR, 11 (37,9%) пациентов имели VGPR, 2 (6,9%) — PR, а у остальных зафиксировано стабильное или прогрессирующее заболевание. У 2 больных, достигших через 3 месяца VGPR, через 6 месяцев наблюдения снова отмечалось прогрессирование заболевания [28].

Прием помалидомида не так хорошо переносится при AL-амилоидозе, как при множественной миеломе. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекция (56%), сонливость и апатия (56%), сенсорная (44%) и периферическая моторная нейропатия (11%), нейтропения (33%), боль (33%), запор (22%), диарея (22%), отеки (22%), гипотензия (11%), крапивница (11%) и прогрессирование почечной недостаточности (11%) [28]. В начале терапии помалидомидом у 7 пациентов уровень креатинина увеличивался на 25%, но только одному из них потребовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ). На протяжении всего курса химиотерапии показатели креатинина оставались стабильными. При оценке почечного ответа через 6 месяцев прогрессирование заболевания почек наблюдалось у 33% пациентов, почечный ответ — у 44%, отсутствие ответа на лечение — у 22% [28].

Эти данные подтверждают, что использование помалидомида у пациентов с AL-амилоидозом при рецидиве позволяет достигнуть быстрого гематологического ответа через 3 месяца, но многие больные умирают (12 смертей в течение 13 месяцев наблюдения) или прекращают терапию в связи с развитием побочных эффектов [28].

Таким образом, задача гематологического лечения сводится к уменьшению выработки В-клоном или плазматическими клетками патогенных моноклональных белков и/или составляющих их фрагментов, отложения парапротеина в органах и тканях и к предупреждению трансформации клона

в злокачественную форму [6]. Достижение CR приводит к улучшению реакции организма и тем самым предотвращает прогрессирование патологического повреждения [1–3]<sup>9</sup>. Все это эффективно в отношении как почечных исходов, так и общей выживаемости таких больных [1–5].

### НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА

Исторически сложилось так, что трудности лечения MGRS были связаны с проблемами токсичности химиотерапевтических лекарственных препаратов. В настоящее время лечение основано на комбинации химиотерапевтических агентов с оптимизацией безопасности [1–3, 29]<sup>10</sup>.

Задачи лечения для нефролога — это подбор и регулирование доз препаратов, обладающих нефротоксичностью, предупреждение развития и лечение острого почечного повреждения, обеспечение влияния на патогенетические механизмы нарушения функций почек (лечение тромботической микроангиопатии и иммунокомплексного повреждения, увеличение скорости клиренса депозитов нефротоксичных иммуноглобулинов). В задачи нефрологов входят и динамическое наблюдение за функцией почек, решение вопроса о необходимости применения экстракорпоральных методов лечения [1–5].

Исследования показали, что выживаемость данной группы пациентов улучшается и достижение гематологического ответа на лечение коррелирует с почечным ответом [23–25]. Известным фактором, определяющим почечный прогноз, является значение СКФ, поэтому рекомендуется незамедлительно начать терапию до того, как произойдет необратимое повреждение почек и снизится СКФ [1–4, 12, 29–32]<sup>11</sup>. Раннее начало химиотерапии показано при С1–С3 стадии ХБП для уменьшения выработки моноклонального иммуноглобулина и достижения глубокого гематологического ответа и почечной ремиссии [29, 33].

У пациентов с С1–С2 стадией заболевания лечение первой линии основывается на мелфалане (HDM) и дексаметазоне (MDex) [33]. При отсутствии гематологического ответа после первого или второго курса к комбинации MDex добавляют бортезомиб [33]. Продемонстрировала свою эффективность и схема циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон (CBD, также называемая CyVorD или VCD). Другой вариант — талидомид вместо бортезомиба (режим STD) [33].

Высокие дозы мелфалана (HDM) при ауто-ТГСК следует назначать пациентам при отсутствии явной почечной недостаточности и другой выраженной органной недостаточности из-за высокой токсичности препарата [33].

У пациентов с С3 стадией ХБП, имеющих сопутствующее поражение сердца, предпочтительно в химиотерапии использовать режим CBD, который снижает уровень ранней смертности [33].

У больных с ХБП С4 и С5 стадии вероятность восстановления нарушенной функции почек низкая. Поэтому у пациентов, которым не требуется трансплантация почки, основной целью лечения является сохранение функции сердца, печени, легких. Рекомендуются схемы на основе бортезомиба, например комбинация циклофосфамида, бортезомиба и дексаметазона (CBD) [33].

У больных, у которых планируется трансплантация почки, терапевтической целью становится сохранение долгосрочной

функции аллотрансплантата, что требует оптимального гематологического ответа на терапию. В данной группе пациентов при ауто-ТГСК назначение высоких доз мелфалана (HDM) следует рассматривать только после 3–4 циклов схемы циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон (CBD). Из-за высокого риска рецидива многие из этих пациентов получают ЗПТ [33].

Поэтому задачей нефролога является подготовка реципиента к трансплантации почки совместно с гематологом. Необходимо достижение CR до трансплантации почки, чтобы избежать риска рецидива заболевания в почечном аллотрансплантате, которое приведет к нарушению его функции [1–3, 29, 33]. У больных с внепочечными поражениями терапия может улучшить функцию органа (сердца, печени, легких) [29].

Почечный ответ обычно характеризуется снижением протеинурии без уменьшения СКФ, но может быть отсрочен на несколько месяцев после гематологического ответа. Однако у некоторых пациентов функция почек не улучшается и, в итоге, развивается терминальная стадия почечной недостаточности, несмотря на гематологический ответ [34].

По данным G. Palladini и соавт., в группе пациентов (n = 732), наблюдавшихся в европейских центрах в Павии (n = 461) и Гейдельберге (n = 271), оценивали почечную реакцию через 3 и 6 месяцев от начала терапии. Неблагоприятный почечный прогноз определяли с начала перехода пациента на ЗПТ, со снижения СКФ менее 15 мл/мин, суточной протеинурии более 0,5 г/сут. Исследователи обнаружили, что раннее снижение протеинурии по крайней мере на 30% или до значений менее 0,5 г/сут связано с повышенной вероятностью сохранения функции почек и возможностью отсрочить переход на ЗПТ. В свою очередь, раннее уменьшение СКФ ( $\geq 25\%$ ) было ассоциировано с низкой почечной выживаемостью [35].

N. Leung и соавт. в группе наблюдения (n = 141) выявили, что общая выживаемость пациентов улучшается при снижении протеинурии на  $> 95\%$  по сравнению с таковой у больных со снижением протеинурии от  $> 75\%$  до  $\leq 95\%$  (p = 0,006) [36]. Обнаружена взаимосвязь между гематологическим ответом (уменьшением числа свободных  $\kappa/\lambda$ -цепей иммуноглобулинов в крови на  $> 86\%$ ) и снижением протеинурии ( $> 75\%$ ) [36].

По данным E. Kastritis и соавт., в 2005–2015 гг. у 125 больных AL-амилоидозом маркером почечного ответа на терапию считали отношение суточной протеинурии к СКФ (в мг на мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) через 3 и 6 месяцев. Первичная терапия основывалась у 54% пациентов на бортезомибе (в сочетании с дексаметазоном отдельно или в дополнение к циклофосфамиду или мелфалану), у 23% — на леналидомиде, у 15% — на дексаметазоне, у 8% — других схемах на основе дексаметазона [37].

У пациентов, получавших терапию 3 месяца и достигших гематологического ответа, уменьшилось соотношение суточной протеинурии к СКФ (на 25% или ниже 100 мг), в этой группе через 2 года динамического наблюдения ни один из больных не перешел на ЗПТ. Пациенты (n = 30), у которых отношение суточной протеинурии к СКФ не снизилось либо все еще было больше 100 мг на мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, через этот же промежуток времени стали нуждаться в ЗПТ [37].

При 6-месячном анализе с применением тех же критериев среди больных, которые имели гематологический ответ

<sup>9</sup> Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Междисциплинарный подход в практике врача-терапевта: фокус на моноклональную гаммапатию ренального значения... / Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения...

<sup>10</sup> Там же.

<sup>11</sup> Там же.

после 2 лет от начала терапии, ни один не нуждался в ЗПТ, в отличие от лиц, которые не ответили на терапию, — 28 (22%) ( $p < 0,001$ ) [37].

Гематологический ответ был связан с переходом пациента на ЗПТ. Так, через 3 года наблюдения частота перехода на диализ у больных с VGPR или CR составила 10% против 22% у больных с PR и 28% у пациентов без гематологического ответа на первичную терапию ( $p = 0,023$ ). Соответствующая частота смерти без диализа составила 15% против 17%, 26% против 28% и 30% против 31% для первого, второго и третьего года наблюдения соответственно ( $p = 0,9$ ) [37].

Увеличение отношения суточной протеинурии к СКФ на  $\geq 25\%$  или до  $\geq 100$  мг на мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> авторы определили как «почечную прогрессию», оно было связано с неблагоприятными почечными исходами с риском перехода на ЗПТ. Поэтому в процессе лечения отношение суточной протеинурии к СКФ может идентифицировать пациентов с высоким риском перехода на ЗПТ [37].

Кроме того, первичная терапия у пациентов с AL-амилоидозом и ХБП С2 и С3 стадии на основе бортезомиба была более эффективной, чем терапия на основе леналидомида или комбинации с высокими дозами дексаметазона, она снижала риск прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии. Пациенты с ХБП С1 имели отличные результаты при любой назначаемой схеме химиотерапии [37].

Ранние изменения СКФ и протеинурии следует использовать для оценки эффективности лечения в дополнение к критериям гематологического ответа. Эти новые критерии ответа и прогрессирования позволяют оценить адекватность ответа на терапию на очень раннем этапе, когда ее стратегию еще можно изменить, если ответ неудовлетворительный [37].

Поэтому своевременное выявление нефрологом пациентов с MGRS позволит вовремя назначить клон-ориентированную терапию и предотвратить необратимое повреждение почек.

Нефрологу важно иметь в арсенале возможность использования других биомаркеров, кроме СКФ и протеинурии, которые позволили бы своевременно изменить подход к лечению. Нужно иметь систему стадирования, которая основана на определении протеинурии и СКФ и дает возможность различать пациентов с разной степенью риска перехода на ЗПТ [34–37].

Другим важным аспектом является оценка исходов трансплантации почки у пациентов с MGRS, получавших и не получавших клон-ориентированную терапию до трансплантации. Так, в ретроспективное исследование С. Heubel и соавт. вошли 28 пациентов, перенесших трансплантацию почки с 1987 по 2016 г. после постановки диагноза MGRS-ассоциированных поражений, включая болезнь отложения легких цепей ( $n = 19$ ), С3-гломерулопатию с моноклональной гаммапатией ( $n = 5$ ) и проксимальную тубулопатию легких цепей ( $n = 4$ ). Среди пациентов с болезнью отложения легких цепей 10 человек до трансплантации получали химиотерапию, а 9 нет. Среди пролеченных пациентов у 3 (30%) наблюдался гистологический рецидив, у 2 (20%) — отторжение трансплантата, 2 (20%) умерли после трансплантации (в среднем от 3 до 162 месяцев наблюдения). В группе не получавших лечение

у 8 (89%) больных был гистологический рецидив заболевания, у 6 (67%) — отторжение трансплантата, 4 (44%) умерли в течение 60 месяцев наблюдения [38].

Среди пациентов с С3-гломерулопатией и моноклональной гаммапатией трое не получали лечения перед трансплантацией, из них у 2 человек развился гистологический рецидив и у одного — отторжение трансплантата, что привело к смерти. У 2 больных, которые получали химиотерапию, наблюдался CR, ни один из них не умер, но через 162 месяца после трансплантации у одного пациента произошло отторжение трансплантата [38].

Среди 4 больных, страдающих проксимальной тубулопатией легких цепей, гистологический рецидив наблюдался у троих, которые не получали клон-направленную терапию до трансплантации (двое из них умерли). У одного пациента с проксимальной тубулопатией легких цепей, получавшего терапию перед трансплантацией, не было гистологического рецидива и отторжения трансплантата [38].

Таким образом, химиотерапия направлена на улучшение почечной выживаемости, снижение протеинурии, отсроченное назначение или отсутствие необходимости в ЗПТ и уменьшение риска рецидива после трансплантации почки [4, 28–32, 34–37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моноклональная гаммапатия ренального значения (monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS) — это группа заболеваний, в развитии которых ведущую роль отводят патогенным клональным пролиферативным нарушениям, синтезу нефротоксического белка. При обследовании пациентов с подозрением на MGRS необходимо проводить полное гематологическое обследование с использованием иммунофенотипических, молекулярных методов выявления клона, включая обнаружение парапротеина. Понимание механизмов повреждения позволяет улучшить клиническое течение заболевания и выживаемость пациентов с MGRS [1–5, 39, 40]<sup>12</sup>.

Любой вариант MGRS требует назначения клон-ориентированной терапии, цель которой — сохранение функции почек и предупреждение прогрессирования клона в сторону злокачественного процесса. Достижение полного гематологического ответа приводит к увеличению почечной и общей выживаемости больных с MGRS.

При выборе терапевтической стратегии следует учитывать особенности заболевания почек, такие как риск прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), наличие и тяжесть внепочечных проявлений, а также профиль безопасности противоопухолевых лекарственных препаратов при почечной недостаточности. Ранняя диагностика на С1–С3 стадиях ХБП, когда функция почек все еще сохранена, облегчает лечение и улучшает отдаленный прогноз заболевания [27].

Современным приоритетным подходом при ведении пациентов с MGRS является тесное сотрудничество нефрологов и гематологов с целью индивидуализации лечения в соответствии с клиническими вариантами течения заболевания и наличием сопутствующих патологий [1–3, 37–40]<sup>13</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н. и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы разви-

тия, подходы к лечению. *Клиническая медицина*. 2016; 94(12): 892–901. [Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N. et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to

<sup>12</sup> Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Междисциплинарный подход в практике врача-терапевта: фокус на моноклональную гаммапатию ренального значения...; Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения...

<sup>13</sup> Там же.

- treatment. *Clinical Medicine*. 2016; 94(12): 892–901. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
2. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. и др. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. *Онкогематология*. 2020; 15(2): 49–60. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S. et al. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. *Onkogematologiya*. 2020; 15(2): 49–60. (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60
  3. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология*. 2018; 22(6): 38–46. [Khrabrova M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology*. 2018; 22(6): 38–46. (in Russian)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
  4. Leung N., Bridoux F., Hutchison C.A. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012; 120(22): 4292–95. DOI: 10.1182/blood-2012-07-445304
  5. Leung N., Bridoux F., Batuman V. et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019; 15(1): 45–59. DOI: 10.1038/s41581-018-0077-4
  6. Steiner N., Gobel G., Suchecki P. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2017; 9(2): 2344–56. DOI: 10.18632/oncotarget.23412
  7. Zuo C., Zhu Y., Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020; 149: 102926. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102926
  8. Bridoux F., Leung N., Hutchison C.A. et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015; 87(4): 698–711. DOI: 10.1038/ki.2014.408
  9. Merlini G., Stone M.J. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006; 108(8): 2520–30. DOI: 10.1182/blood-2006-03-001164
  10. Decourt A., Gondouin B., Delarozziere J.C. et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(3): 431–41. DOI: 10.2215/CJN.06290615
  11. Sayed R.H., Wechalekar A.D., Gilbertson J.A. et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015; 126(26): 2805–10. DOI: 10.1182/blood-2015-07-658872
  12. Kourelis T.V., Nasr S.H., Dispenzieri A. et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am. J. Hematol.* 2016; 91(11): 1123–8. DOI: 10.1002/ajh.24528
  13. Cohen C., Royer B., Javaugue V. et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015; 88(5): 1135–43. DOI: 10.1038/ki.2015.201
  14. Ziogas D.C., Kastiris E., Terpos E. et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk. Lymphoma*. 2017; 58(8): 1832–9. DOI: 10.1080/10428194.2016.1267349
  15. Gumber R., Cohen J.B., Palmer M.B. et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int.* 2018; 94(1): 199–205. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.020
  16. Durie B.G.M., Hoering A., Abidi M.H. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10068): 519–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X
  17. Milani P., Palladini G. Conventional therapy for amyloid light-chain amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143(4): 365–72. DOI: 10.1159/000507072
  18. Lorenz E.C., Gertz M.A., Fervenza F.C. et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(6): 2052–7. DOI: 10.1093/ndt/gfm918
  19. Yu X.J., Zhang X., Li D.Y. et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: a large retrospective case series study from a single institute in China. *Nephrology (Carlton)*. 2020; 25(3): 202–11. DOI: 10.1111/nep.13633
  20. Huang J., Sun C., Su H. et al. Bortezomib-based chemotherapy with autologous stem cell transplantation for monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review. *Kidney Blood Press. Res.* 2019; 44(4): 858–69. DOI: 10.1159/000501314
  21. Breitkreutz I., Heiss C., Perne A. et al. Bortezomib improves outcome after SCT in multiple myeloma patients with end-stage renal failure. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(11): 1371–5. DOI: 10.1038/bmt.2014.165
  22. Scheid C., Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G. et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*. 2014; 99(1): 148–54. DOI: 10.3324/haematol.2013.087585
  23. Sanchorawala V., Brauneis D., Shelton A.C. et al. Induction therapy with bortezomib followed by bortezomib-high dose melphalan and stem cell transplantation for light chain amyloidosis: results of a prospective clinical trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(8): 1445–51. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.001
  24. Amaador K., Peeters H., Minnema M.C. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth. J. Med.* 2019; 77(7): 243–54.
  25. Andeen N.K., Troxell M.L., Riaz M. et al. Fibrillary glomerulonephritis: clinicopathologic features and atypical cases from a multi-institutional cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14(12): 1741–50. DOI: 10.2215/CJN.03870319
  26. Caravaca-Fontán F., Gutiérrez E., Delgado Lillo R. et al. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrologia*. 2017; 37(5): 465–77. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.012
  27. Kastiris E., Theodorakakou F., Roussou M. et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br. J. Haematol.* 2021; 193(1): 113–18. DOI: 10.1111/bjh.17052
  28. Sharpley F.A., Manwani R., Mahmood S. et al. Real world outcomes of pomalidomide for treatment of relapsed light chain amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2018; 183(4): 557–63. DOI: 10.1111/bjh.15541
  29. Jain A., Haynes R., Kothari J. et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019; 3(15): 2409–23. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019031914
  30. Nasr S.H., Sethi S., Cornell L.D. et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits recurs in the allograft. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(1): 122–32. DOI: 10.2215/CJN.05750710
  31. Nasr S.H., Valeri A.M., Cornell L.D. et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7(2): 231–9. DOI: 10.2215/CJN.08640811
  32. Pinney J.H., Lachmann H.J., Bansi L. et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(6): 674–81. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5235
  33. Fermand J.P., Bridoux F., Kyle R.A. et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013; 122(22): 3583–90. DOI: 10.1182/blood-2013-05-495929
  34. Hogan J.J., Weiss B.M. Bridging the divide: an onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(9): 1681–91. DOI: 10.2215/CJN.03160316
  35. Palladini G., Hegenbart U., Milani P. et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014; 124(15): 2325–32. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570010
  36. Leung N., Glavey S.V., Kumar S. et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? *Haematologica*. 2013; 98(6): 988–92. DOI: 10.3324/haematol.2012.079210
  37. Kastiris E., Gavriatopoulou M., Roussou M. et al. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: prognostic factors, renal response and the impact of therapy. *Am. J. Hematol.* 2017; 92(7): 632–9. DOI: 10.1002/ajh.24738
  38. Heybeli C., Alexander M.P., Bentall A.J. et al. Kidney transplantation in patients with monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)-associated lesions: a case series. *Am. J. Kidney Dis.* 2021; S0272-6386(21)00692-2. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.04.015
  39. Zand L., Nasr S.H., Gertz M.A. et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk. Lymphoma*. 2015; 56(12): 3357–64. DOI: 10.3109/10428194.2015
  40. Soleymanian T., Soleimani A., Musavi A. et al. Outcome of patients with multiple myeloma and renal failure on novel regimens. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2016; 27(2): 335–40. DOI: 10.4103/1319-2442.178557

Поступила / Received: 24.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 15.11.2021

# Перекрест синдрома раздраженного кишечника и неисследованной диспепсии у жителей Иркутска

В.В. Цуканов<sup>1</sup>, А.В. Васютин<sup>1</sup>, Е.В. Онучина<sup>2</sup>, И.Л. Петрунко<sup>2</sup>, Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иркутск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить перекрест синдрома раздраженного кишечника (СРК) и неисследованной диспепсии у жителей Иркутска.

**Дизайн:** одномоментное обсервационное нерандомизированное исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании были проинтервьюированы и прошли клинический осмотр 1529 человек: 724 мужчины и 805 женщин, средний возраст которых составил 51,0 года. Анкета содержала вопросы для выявления тревожных симптомов. Диагностику СРК и диспепсии проводили на основании Римских критериев IV. Мы применяли в исследовании позитивную диагностику СРК и не осуществляли инструментальное обследование пациентов, вследствие чего диспепсию рассматривали как «неисследованную диспепсию».

**Результаты.** Распространенность СРК составила 12,3%, неисследованной диспепсии — 19,1%. Перекрест СРК и неисследованной диспепсии отмечали у 5,8% лиц в обследованной группе. Неисследованную диспепсию регистрировали у 47,3% больных с СРК и только у 13,6% лиц без СРК ( $p < 0,001$ ). Факторами риска синдрома перекреста были женский пол ( $p < 0,001$ ), возраст более 50 лет ( $p = 0,02$ ), ожирение ( $p = 0,03$ ), прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Перекрест СРК и неисследованной диспепсии является реальным явлением в Иркутске. Мы полагаем, что полученные результаты будут полезны для совершенствования лечебно-профилактической помощи населению и для развития научных разработок.

**Ключевые слова:** синдром перекреста, синдром раздраженного кишечника, диспепсия, факторы риска, Римские критерии IV.

**Вклад авторов:** Цуканов В.В. — идея исследования, руководство исследованием, определение дизайна статьи, корректура текста, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — математическая обработка данных, участие в организации обследования больных, участие в написании статьи; Онучина Е.В., Петрунко И.Л. — непосредственная организация и обследование пациентов в Иркутске; Тонких Ю.Л. — участие в написании статьи, перевод англоязычной литературы на русский язык, участие в подготовке обзора литературы.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Васютин А.В., Онучина Е.В., Петрунко И.Л., Тонких Ю.Л. Перекрест синдрома раздраженного кишечника и неисследованной диспепсии у жителей Иркутска. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-47-51

## Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Uninvestigated Dyspepsia in Residents of Irkutsk

V.V. Tsukanov<sup>1</sup>, A.V. Vasyutin<sup>1</sup>, E.V. Onuchina<sup>2</sup>, I.L. Petrunko<sup>2</sup>, Yu.L. Tonkikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 100 Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049

## ABSTRACT

**Study Objective:** To study the overlap of irritable bowel syndrome (IBS) and uninvestigated dyspepsia in residents of Irkutsk.

**Study Design:** Cross-sectional observational non-randomised study.

Цуканов Владислав Владимирович (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.ru)

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

Онучина Елена Владимировна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии и кардиологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664049, Россия, г. Иркутск, м-р Юбилейный, д. 100. eLIBRARY.RU SPIN: 3802-9332. <https://orcid.org/0000-0003-1954-6639>. E-mail: [alek-a@mail.ru](mailto:alek-a@mail.ru)

Петрунко Ирина Леонидовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской экспертизы ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664049, Россия, г. Иркутск, м-р Юбилейный, д. 100. eLIBRARY.RU SPIN: 2431-9968. <https://orcid.org/0000-0001-6239-4859>. E-mail: [petrunkoirina@mail.ru](mailto:petrunkoirina@mail.ru)

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)



Оригинальная  
статья



Original  
Paper



**Materials and Methods.** We interviewed and examined 1,529 persons: 724 men and 805 women, the mean age of which was 51.0 years old. The questionnaire included questions to identify alarming symptoms. IBS and dyspepsia were diagnosed on the basis of Rome criteria IV. In our study, we used positive diagnosis of IBS and did not use instrumental examination; therefore, dyspepsia was treated as “uninvestigated dyspepsia”.

**Study Results.** Prevalence of IBS was 12.3%, whereas uninvestigated dyspepsia was diagnosed in 19.1% of cases. Overlap of IBS and dyspepsia was recorded in 5.8% of subjects in the study group. Uninvestigated dyspepsia was diagnosed in 47.3% of patients with IBS and only in 13.6% of subjects without IBS ( $p < 0.001$ ). The risk factors of overlap were the female sex ( $p < 0.001$ ), age 50+ years old ( $p = 0.02$ ), obesity ( $p = 0.03$ ), and non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or aspirin ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The overlap of IBS and uninvestigated dyspepsia was observed in Irkutsk. We assume that the results will be useful for improvements in the medical and preventive care to the population and for scientific developments.

**Keywords:** syndrome of overlap, irritable bowel syndrome, dyspepsia, risk factors, Rome criteria IV.

**Contributions:** Tsukanov, V.V. — concept of the study, management of the study, study design, text editing, approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — mathematical data processing, participation in arrangements for patient examination, text of the article; Onuchina, E.V. and Petrunko, I.L. — organisation of patients examination in Irkutsk; Tonkikh, Yu.L. — text of the article, translation of references in English into Russian, participation in preparation for literature review.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Onuchina E.V., Petrunko I.L., Tonkikh Yu.L. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Uninvestigated Dyspepsia in Residents of Irkutsk. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 47–51. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-47-51

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время функциональные расстройства ЖКТ исследуют чрезвычайно активно. В 2021 г. были опубликованы консенсусы Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology) и Британского общества гастроэнтерологов (The British Society of Gastroenterology) по ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и европейские рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии [1–3].

Синдром перекреста функциональных расстройств органов пищеварения привлекает всеобщее внимание, потому что определение ассоциации частоты патологии [4] позволяет разрабатывать новые концепции патогенеза этих состояний [5, 6], которые в ближайшей перспективе изменят представления о тактике ведения больных [7]. С учетом значимости клинко-эпидемиологических исследований и затрат на лечение гастроэнтерологических больных исследование перекреста функциональных расстройств представляется весьма актуальным [8–11].

**Цель исследования:** изучить перекрест СРК и неисследованной диспепсии у жителей Иркутска.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу проводили на базе трех учреждений г. Иркутска: ОГБУЗ «Клинический госпиталь Ветеранов войн», ОГБУЗ «Городская поликлиника № 2» и ОГБУЗ «Городская поликлиника № 6». Были проинтервьюированы и прошли клинический осмотр 1529 человек: 724 мужчины и 805 женщин, средний воз-

раст — 51,0 года (723 человека до 50 лет и 806 лиц старше 50 лет). Половозрастная структура представлена в *таблице 1*.

В анкету были включены вопросы для выявления тревожных симптомов, применяемых для диагностики СРК и диспепсии [12, 13]. Диагностику СРК проводили на основании Римских критериев IV [14]. Выделяли СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК с преобладанием запора (СРК-З) и СРК смешанного и недифференцированного типов (СРК-Н).

Учитывая позицию, изложенную в Римских критериях IV, подтвержденную в современных рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов и Британского общества гастроэнтерологов, мы применяли в исследовании позитивную диагностику СРК, согласно которой при отсутствии тревожных симптомов и очевидном соответствии критериям диагностики СРК инструментальное исследование не является обязательным [1, 2, 14]. Мы принимали во внимание, что в работе, опубликованной в официальном источнике Американской гастроэнтерологической ассоциации, в журнале *Gastroenterology* (импакт-фактор 17,4), для изучения распространенности функциональных расстройств ЖКТ использовали только интернет-опросник [8]. В этой связи мы не осуществляли в данной работе инструментальное обследование. Следует подчеркнуть, в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по СРК, опубликованных в 2017 году и утвержденных научно-практическим советом Минздрава России, подчеркивается, что диагноз СРК является диагнозом исключения, который может быть окончательно установлен только после тщательного обследования больного<sup>1</sup>.

Таблица 1 / Table 1

Половозрастная структура обследованных пациентов, n (%)  
Sex and age structure of examined patients, n (%)

Пол / Sex	Возраст, годы / Age, years					Всего / Total
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	
Мужчины / Male	122 (16,9)	107 (14,8)	125 (17,3)	102 (14,1)	268 (37,0)	724 (47,4)
Женщины / Female	112 (13,9)	123 (15,3)	134 (16,6)	117 (14,5)	319 (39,6)	805 (52,6)
Всего / Total	234 (15,3)	230 (15,0)	259 (16,9)	219 (14,3)	587 (38,4)	1529 (100)

<sup>1</sup> Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017; 27(5): 76–93. URL: [http://www.gastro.ru/userfiles/R\\_SRK2017.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/R_SRK2017.pdf) (дата обращения — 03.12.2021).

С учетом того что эндоскопическое обследование пациентов не проводилось в соответствии с рекомендациями Американской гастроэнтерологической ассоциации, мы рассматривали диспепсию как «неисследованную диспепсию» (uninvestigated dyspepsia) [13]. Данный синдром определяли в соответствии с рекомендациями Римских критериев IV. Под неисследованной диспепсией понимали возникновение в течение последних 3 месяцев клинических симптомов в эпигастральной области, дебют которых произошел не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза.

Выделяли эпигастральный болевой синдром (ЭБС) и постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС). ЭБС диагностировали при наличии беспокоящих (т. е. достаточно сильных, чтобы воздействовать на обычную активность) боли и/или жжения в эпигастральной области с периодичностью не менее дня в неделю. ПДС характеризовался возникновением беспокоящей тяжести после приема пищи (т. е. достаточно сильной, чтобы влиять на обычную активность) и/или чувства раннего насыщения (достаточно сильного, чтобы быть неспособным съесть порцию обычного размера) с периодичностью 3 дня в неделю и чаще [15]. Инфекцию *Helicobacter pylori* в рамках данного исследования не определяли.

Всем пациентам вычисляли ИМТ по формуле  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Рост измеряли с помощью ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные рычажные медицинские весы, прошедшие метрологический контроль. Вес регистрировали с точностью до 100 г. Ожирение устанавливали на основании значения ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и больше.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 2 от 12 февраля 2018 г.). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинской

декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты работы оценивали в соответствии с общепринятыми методами статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 12.0) и Microsoft Excel (версия 14.0). Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Для оценки факторов риска применяли ОШ и ДИ для ОШ. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Распространенность СРК в Иркутске составила 12,3% (10,5% у мужчин и 13,9% у женщин; ОШ = 0,79; ДИ: 0,53–0,99;  $p = 0,05$ ). Распространенность СРК-3 была равна 5,8% (3,6% у мужчин и 7,6% у женщин; ОШ = 0,46; ДИ: 0,29–0,73;  $p = 0,001$ ); СРК-Д — 1,9% (2,2% у мужчин и 1,7% у женщин; ОШ = 1,27; ДИ: 0,62–2,59;  $p = 0,63$ ); СРК-Н — 4,7% (4,7% у мужчин и 4,6% у женщин; ОШ = 1,02; ДИ: 0,64–1,64;  $p = 0,9$ ). Неисследованную диспепсию выявляли у 19,1% обследованных лиц (16,4% у мужчин и 21,5% у женщин; ОШ = 0,72; ДИ: 0,56–0,93;  $p = 0,01$ ). ЭБС определялся у 4,6% пациентов (у 5,4% мужчин и у 4,0% женщин; ОШ = 1,37; ДИ: 0,85–2,21;  $p = 0,23$ ), ПДС — у 14,5% лиц (у 11,0% мужчин и у 17,5% женщин; ОШ = 0,59; ДИ: 0,44–0,79;  $p < 0,001$ ).

Перекрест СРК и неисследованной диспепсии отмечали у 5,8% лиц в обследованной группе (у 3,7% мужчин и у 8,9% женщин; ОШ = 0,40; ДИ: 0,25–0,63;  $p < 0,001$ ). У больных с СРК частота перекреста изучаемых функциональных расстройств достигала 47,3%. Субтипы СРК ассоциировались с диспепсией в равной степени (табл. 2).

Перекрест СРК и неисследованной диспепсии регистрировали у 7,2% пациентов в возрасте старше 50 лет

Таблица 2 / Table 2

**Взаимосвязь синдрома раздраженного кишечника (СРК) с диспепсией в Иркутске, n (%)**  
**Connection between irritable bowel syndrome (IBS) and dyspepsia in Irkutsk, n (%)**

	Патология / Pathology		
	Диспепсия / Dyspepsia	Эпигастральный болевой синдром / Epigastric pain syndrome	Постпрандиальный дистресс-синдром / Postprandial distress syndrome
Нет СРК / No IBS (n = 1341)	203 (15,1)	47 (3,5)	156 (11,6)
СРК / IBS (n = 188)	89 (47,3)	24 (12,8)	65 (34,6)
СРК с преобладанием запора / IBS with constipation (n = 87)	48 (55,2)	13 (14,9)	35 (40,2)
СРК с преобладанием диареи / IBS with diarrhoea (n = 30)	14 (46,7)	2 (6,7)	12 (40,0)
СРК смешанного и недифференцированного типов / Mixed and undifferentiated IBS (n = 71)	27 (38,0)	9 (12,7)	18 (25,4)
ОШ; ДИ; $p_{1-2}$ / OR; CI; $p_{1-2}$	0,20; 0,14–0,27; < 0,001	0,25; 0,15–0,41; < 0,001	0,25; 0,18–0,35; < 0,001
ОШ; ДИ; $p_{1-3}$ / OR; CI; $p_{1-3}$	0,15; 0,09–0,23; < 0,001	0,20; 0,11–0,39; < 0,001	0,20; 0,12–0,31; < 0,001
ОШ; ДИ; $p_{1-4}$ / OR; CI; $p_{1-4}$	0,20; 0,10–0,42; < 0,001	0,42; 0,11–1,57; 0,67	0,20; 0,09–0,41; < 0,001
ОШ; ДИ; $p_{1-5}$ / OR; CI; $p_{1-5}$	0,29; 0,18–0,48; < 0,001	0,24; 0,12–0,51; < 0,001	0,38; 0,22–0,66; 0,001

Примечание. Здесь и в таблице 3 статистическую значимость отличий вычисляли при помощи отношения шансов.

Note. Here and table 3: statistical significance of differences was calculated using odds ratio.

**Факторы риска перекреста синдрома раздраженного кишечника (СРК) и диспепсии, n (%)**  
**Risk factors of the overlap of irritable bowel syndrome (IBS) and dyspepsia, n (%)**

Пациенты / Patients	Факторы риска		
	Курение / Smoking	Ожирение / Obesity	Прием нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина / Non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin
Перекрест СРК и неисследованной диспепсии / Overlap of IBS and uninvestigated dyspepsia (n = 89)	24 (27,0)	22 (24,7)	14 (15,7)
Без СРК и неисследованной диспепсии / No IBS and uninvestigated dyspepsia (n = 1138)	211 (18,5)	174 (15,3)	62 (5,4)
ОШ; ДИ; p / OR; CI; p	1,64; 1,01–2,67; 0,07	1,84; 1,11–3,05; 0,03	3,31; 1,78–6,13; < 0,001

и у 4,3% пациентов до 50 лет (ОШ = 1,72; ДИ: 1,10–2,68; p = 0,02). Другими факторами риска перекреста являлись ожирение и прием аспирина и/или НПВП. Наблюдалось превалирование частоты курения у пациентов с ассоциацией СРК и неисследованной диспепсии (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метаанализа распространенности СРК были оценены 92 исследования, включавших 423362 пациента старшего возраста. Средняя распространенность СРК была равна 9,2% в случае использования Римских критериев III и 3,8% при применении Римских критериев IV. Колебания распространенности СРК фиксировались от 0,4% в Индии и Гане до 20,9% в Сингапуре и 29,2% в Хорватии. В случае применения Римских критериев IV распространенность СРК варьировала от 0,2% в Индии до 21,2% в США [16].

Распространенность диспепсии была детально оценена с помощью метаанализа, проведенного А.С. Ford и соавт. и опубликованного в *Gut* в 2015 г. Авторы отобрали 100 публикаций из различных стран мира, включавших 312000 пациентов. Распространенность неисследованной диспепсии составила, по материалам этой работы, 21,0% [17]. В метаанализе 2020 г. с участием А.С. Ford на основании анализа 98 исследований, объединивших 338383 человека, было показано, что суммарная распространенность неисследованной диспепсии в различных регионах мира равна 17,6%. ПДС встречался чаще у женщин в сравнении с мужчинами [18].

В нашем исследовании, выполненном в Иркутске, распространенность СРК составила 12,3%, неисследованной диспеп-

сии — 19,1%. Это позволяет считать, что полученные результаты не отличаются от данных из других регионов мира.

Факторы риска функциональных расстройств ЖКТ только начинают изучаться. В этой связи можно обратить внимание, что факторами риска СРК традиционно принято считать женский пол и ожирение. По поводу влияния возраста существует противоречивое мнение: в некоторых работах указывается на повышение вероятности возникновения СРК у молодых пациентов, другие работы в качестве предиктора патологии определяют пожилой возраст [12, 19]. К факторам риска неисследованной диспепсии в большинстве работ относят курение табака, применение НПВП и инфекцию *Helicobacter pylori* [17, 20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность перекреста СРК и неисследованной диспепсии в обследованной группе составила 5,8%. Неисследованная диспепсия регистрировалась у 47,3% больных с СРК и только у 13,6% лиц без СРК (p < 0,001). Факторами риска синдрома перекреста в нашей работе были женский пол (p < 0,001), возраст более 50 лет (p = 0,02), ожирение (p = 0,03), прием НПВП и/или аспирина (p < 0,001). Мы полагаем, что полученные результаты, подчеркивающие реальную значимость перекреста функциональных расстройств, будут полезны практически врачам для оптимизации диагностического алгоритма и совершенствования тактики лечения пациентов. Другой важный аспект перспективности нашей работы заключается в том, что констатация факта перекреста функциональных расстройств необходимо обуславливает изменение представлений о патогенезе и принципах лечения патологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116(1): 17–44. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036
- Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2021; 70(7): 1214–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324598
- Wauters L., Dickman R., Drug V. et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol. J.* 2021; 9(3): 307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
- Geeraerts A., Van Houtte B., Clevers E. et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115(8): 1167–82. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
- Wauters L., Talley N.J., Walker M.M. et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020; 69(3): 591–600. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536
- Tack J., Schol J., Van den Houtte K. et al. Paradigm Shift: Functional Dyspepsia-A «Leaky Gut» Disorder? *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116(2): 274–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001077
- Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome: Straightening the road from the Rome criteria. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 32(11): e13957. DOI: 10.1111/nmo.13957

8. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. *Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology. 2021; 160(1): 99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014*
9. Ma C., Congly S.E., Novak K.L. et al. *Epidemiologic Burden and Treatment of Chronic Symptomatic Functional Bowel Disorders in the United States: A Nationwide Analysis. Gastroenterology. 2021; 160(1): 88–98.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.041*
10. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В. и др. *Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. Терапевтический архив. 2013; 85(1): 62–5. [Butorin N.N., Bichurina T.B., Tsukanov V.V. et al. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia. Terapevticheskij arkhiv. 2013; 85(1): 62–5. (in Russian)]*
11. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. et al. *Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori Infection in Different Siberian Ethnicities. Helicobacter. 2017; 22(1). DOI: 10.1111/hel.12322*
12. Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. *Irritable bowel syndrome. Nat. Rev. Dis. Primers. 2016; 2: 16014. DOI: 10.1038/nrdp.2016.14*
13. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. *American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005; 129(5): 1756–80. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.020*
14. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. *Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031*
15. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L. et al. *Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011*
16. Oka P., Parr H., Barberio B. et al. *Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020; 5(10): 908–17. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X*
17. Ford A.C., Marwaha A., Sood R. et al. *Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015; 64(7): 1049–57. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307843*
18. Barberio B., Mahadeva S., Black C.J. et al. *Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. Aliment Pharmacol. Ther. 2020; 52(5): 762–73. DOI: 10.1111/apt.16006*
19. Akhondi N., Memar Montazerin S., Soltani S. et al. *General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol. Motil. 2019; 31(4): e13549. DOI: 10.1111/nmo.13549*
20. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. *Распространенность, факторы риска и этнические особенности неисследованной диспепсии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4(5): 263–7. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. Prevalence, risk factors, and ethnic characteristics of uninvestigated dyspepsia. RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2020; 4(5): 263–7. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-263-267*

Поступила / Received: 28.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.09.2021



# Эндоскопическая вакуумная терапия при субтотальной несостоятельности эзофагогастроанастомоза

Э.Н. Артемкин<sup>1</sup>, А.А. Соколов<sup>1,2</sup>, К.С. Тычинская<sup>1</sup>, Л.С. Харитонов<sup>1</sup>, И.А.Рядинская<sup>1</sup>, Д.В. Соколов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** показать эффективность различных методов комплексной вакуумно-аспирационной терапии (ВАТ) у больного с обширным дефектом эзофагогастроанастомоза после проксимальной резекции желудка по поводу рака.

**Основные положения.** Несмотря на совершенствование хирургической техники, современный инструментарий и современный шовный материал, осложнения в виде несостоятельности швов анастомоза верхнего отдела пищеварительного тракта остаются актуальной проблемой. Частота данного осложнения составляет 0,5–20% случаев, а летальность достигает 20–64%. Эндоскопическая вакуумная терапия — новый метод лечения несостоятельности анастомозов, который позволяет повысить эффективность терапии и уменьшить число летальных исходов. В данной статье обсуждаются диагностический и лечебный алгоритмы действий на разных этапах терапии.

**Заключение.** Описанный случай успешного лечения пациента с субтотальной несостоятельностью швов анастомоза с помощью методики ВАТ показывает возможности использования различных методов доставки вакуумной системы к дефекту анастомоза и их комбинации.

**Ключевые слова:** вакуум-аспирационная терапия, эзофагогастроанастомоз, несостоятельность швов анастомоза, шинирующая трубка.

**Вклад авторов:** Артемкин Э.Н. — отбор, обследование и лечение пациентов, анализ полученных данных, утверждение рукописи для публикации; Соколов А.А. — разработка оригинальных методов вакуум-аспирационной терапии, поиск и анализ литературных источников, участие в написании статьи, редактирование текста рукописи, работа с иллюстративным материалом; Тычинская К.С. — участие в лечении пациентов, поиск и анализ публикаций по теме вакуум-аспирационной терапии, анализ полученных данных, участие в написании текста статьи; Харитонов Л.С. — участие в обследовании и лечении пациентов, обработка и интерпретация результатов лечения, разработка дизайна исследования; Рядинская И.А. — участие в обследовании и лечении пациентов, проверка полноты содержания и оценка актуальности рукописи; Соколов Д.В. — участие в обследовании и лечении пациентов, проведение литературного поиска по теме исследования.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Артемкин Э.Н., Соколов А.А., Тычинская К.С., Харитонов Л.С., Рядинская И.А., Соколов Д.В. Эндоскопическая вакуумная терапия при субтотальной несостоятельности эзофагогастроанастомоза. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 52–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-52-57



## Endoscopic Vacuum Therapy in Subtotal Esophagogastric Anastomosis Leaks

E.N. Artemkin<sup>1</sup>, A.A. Sokolov<sup>1,2</sup>, K.S. Tychinskaya<sup>1</sup>, L.S. Kharitonova<sup>1</sup>, I.A. Ryadinskaya<sup>1</sup>, D.V. Sokolov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospitalnaya Pl., Moscow, Russian Federation 105229

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To demonstrate the efficiency of various methods of combined vacuum aspiration therapy (VAT) in a patient with an extensive defect of esophagogastric anastomosis after cancer-related cardiectomy.

Артемкин Эдуард Николаевич — к. м. н., заведующий отделением эндоскопии (с рентгеноперационной группой и группой анестезиологии-реанимации) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7936-2258. <https://orcid.org/0000-0002-4843-2000>. E-mail: [eduarddoctor@mail.ru](mailto:eduarddoctor@mail.ru)

Соколов Алексей Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-эндоскопист отделения эндоскопии (с рентгеноперационной группой и группой анестезиологии-реанимации) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2653-5001. <https://orcid.org/0000-0003-4139-9954>. E-mail: [sokolov-alex@yandex.ru](mailto:sokolov-alex@yandex.ru)

Тычинская Ксения Сергеевна (автор для переписки) — врач-эндоскопист эндоскопического отделения (с рентгеноперационной группой и группой анестезиологии-реанимации) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8856-2561. <https://orcid.org/0000-0001-8365-4883>. E-mail: [ksutbl@yandex.ru](mailto:ksutbl@yandex.ru)

Харитонов Людмила Сергеевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения (с рентгеноперационной группой и группой анестезиологии-реанимации) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1228-4116. <https://orcid.org/0000-0002-7887-8070>. E-mail: [milaxaritonova@mail.ru](mailto:milaxaritonova@mail.ru)

(Окончание на с. 53.)

**Key Points.** Despite advances in surgery technique, advanced tools and suture materials, anastomosis suture defects in the upper part of the digestive tract are still a great concern. Prevalence of this complication is 0.5–20% of all surgery cases, with the mortality rate of 20–64%. Endoscopic vacuum therapy is a new method to manage anastomotic leaks; it boosts therapy efficiency and reduces mortality rates. This article describes a diagnostic and therapeutic algorithm for various therapy stages.

**Conclusion.** This case of successful management of a patient with subtotal anastomosis leaks using VAT demonstrates possible uses of various methods to deliver a vacuum system to an anastomotic leak and their combinations.

**Keywords:** vacuum aspiration therapy, esophagogastric anastomosis, anastomotic suture failure, splinting tube.

**Contributions:** Artemkin, E.N. — patient selection, examination and management, data analysis, approval of the manuscript for publication; Sokolov, A.A. — development of original methods of vacuum aspiration therapy, review and analysis of literature sources, text of the article, text editing, handling of illustrations; Tychinskaya, K.S. — participation in patient management, review and analysis of publications in vacuum aspiration therapy, data analysis, text of the article; Kharitonova, L.S. — participation in patient examination and management, processing and interpretation of therapy results, study design; Ryadinskaya, I.A. — participation in patient examination and management, check of manuscript completeness and topicality; Sokolov, D.V. — participation in patient examination and management, literature search in the topic of the study.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Artemkin E.N., Sokolov A.A., Tychinskaya K.S., Kharitonova L.S., Ryadinskaya I.A., Sokolov D.V. Endoscopic Vacuum Therapy in Subtotal Esophagogastric Anastomosis Leaks. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 52–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-52-57

## ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность швов анастомоза (НША) — наиболее грозное и опасное для жизни осложнение в абдоминальной хирургии. По данным различных авторов, оно является причиной послеоперационных гнойных осложнений в 0,5–20% случаев, из которых 20–64% имеют летальный исход. Несмотря на прогресс в технике выполнения операций на верхних отделах ЖКТ и в лечении послеоперационных инфекционных осложнений, эти цифры за последние 15 лет значительных изменений не претерпели [1–3].

Общими факторами риска развития дефекта соустья называют системные изменения организма, способные нарушить течение репаративных процессов в области пищеводно-желудочно-кишечного анастомоза, среди которых наиболее часто встречаются случаи СД, механической желтухи, кахексии и гипопротеинемии вследствие неполноценного питания, уремии, интоксикации и др.

В основе развития данного осложнения лежит совокупность причин, основной из которых следует считать нарушение хирургической техники при формировании анастомоза. Кроме этого, частота возникновения НША зависит от таких факторов, как выбор вида шва и шовного материала, степень загрязнения операционной раны и травматизации тканей, точность сопоставления краев стенок органа и др. Все эти факторы могут оказывать влияние на степень нарушения микроциркуляции ткани и микробную проницаемость в области соустья [1, 4]. Возраст пациента, антибиотикопрофилактика, применение репаративных и стимуляторов перистальтики не оказывают значимого влияния на сроки формирования анастомоза [1].

«Ранние» несостоятельности возникают на вторые–третьи сутки после оперативного вмешательства и связаны в большинстве случаев с техническими ошибками формирования анастомоза. Проявляется данное осложнение развитием перитонита, который носит диффузный характер, что связано с отсутствием отграничения области анастомоза от остальных отделов брюшной полости. «Поздние» дефекты анастомоза проявляются на седьмые–десятые сутки после

операции. К этому времени местные сращения уже сформированы, образуются гнойные затеки и «карманы», что обуславливает латентное течение осложнения [2, 3].

Традиционно основным методом лечения полных дефектов стенки ЖКТ является хирургическое вмешательство. Вместе с тем в последние годы спектр новых и инновационных методов лечения таких состояний быстро расширяется, и теперь в арсенале специалистов есть множество нехирургических вариантов лечения, которые применяются по определенным показаниям. Ранее считалось, что эффективность этих методов невысока, однако сейчас на первое место выходят малоинвазивные методики лечения данной патологии [5].

Существует большой выбор вариантов эндоскопического лечения НША: использование биоадгезивных клеев, биологического свищевого обтуратора, вакуум-аспирационной терапии (ВАТ); наложение эндоскопических лигирующих колец; формирование эндоскопического шва с помощью лигатуры или клипс и их комбинаций и вариаций; применение специальных насадок на эндоскоп типа Apollo Overstitch (США), позволяющих накладывать швы на дефект стенки органа без перехода на лапаротомию; закрытие дефекта с помощью окклюдера межпредсердной перегородки. Каждый из этих методов имеет достоинства, а также ограничения в использовании [6–8].

Первые сообщения о применении нового метода лечения несостоятельности анастомозов с использованием эндоскопической системы для ВАТ относятся к 2006 году [9]. Публикации, в которых описано клиническое использование данного метода, носят единичный характер, в них приведен анализ небольшого количества клинических наблюдений, а рандомизированные многоцентровые исследования на сегодняшний день отсутствуют [3, 5, 6, 10, 11].

Установлено, что неудачи в использовании метода вакуумной терапии связаны с большими сложностями доставки полиуретановой губки с дренажной трубкой к зоне несостоятельности [5, 7, 12]. В связи с этим мы разработали несколько усовершенствованных методик эндоскопической локальной

*Рядинская Ирина Александровна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения (с рентгеноперационной группой и группой анестезиологии-реанимации) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1812-5838. <https://orcid.org/0000-0001-6755-150X>. E-mail: Ryadinskaya83@mail.ru*

*Соколов Дмитрий Викторович — д. м. н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения (с рентгеноперационной группой и группой анестезиологии-реанимации) ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2769-1740. <https://orcid.org/0000-0002-4279-5599>. E-mail: dmitrysokolov2003@yandex.ru*  
(Окончание. Начало см. на с. 52.)

вакуумной терапии при данной патологии, которые использовали в различных комбинациях в зависимости от характера дефекта стенки в зоне НША [10, 13]. Для иллюстрации успешного применения локальной вакуумной терапии при НША приводим одно из клинических наблюдений.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент (19 лет) находился на обследовании и лечении в другом лечебном учреждении, где при ЭГДС от 18.05.2020 в кардиальном отделе желудка, по задней стенке, ближе к малой кривизне, выявлен четко ограниченный участок слизистой с яркой гиперемией до 20 мм в наибольшем измерении с нарушенной архитектурой ямок эпителия при осмотре в узком спектре света. При гистологическом исследовании биопсийного материала была выявлена низкодифференцированная перстневидноклеточная аденокарцинома. Пациенту выполнили 07.07.2020 комбинированную проксимальную субтотальную резекцию желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода с лимфодиссекцией D2.

Из представленной выписки установлено, что ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Через 7 дней после операции было произведено рентгенологическое исследование пищевода с водорастворимым контрастом — признаков затека контрастного вещества за пределы анастомоза не выявлено. На следующий день были удалены назоинтестинальный зонд и дренаж из средостения. Пациент начал питаться через рот самостоятельно по диете № 1.

Однако 16.07.2020 у пациента появились боли в межлопаточной области, а на следующий день болевой синдром распространился на левую половину грудной клетки, при аускультации дыхание над легкими слева отсутствовало. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определялось тотальное затемнение всей левой плевральной полости. Выполнено ее дренирование и налажена активная аспирация. Установлен зонд в культю желудка для питания. Пациент переведен в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» 21.07.2020 в крайне тяжелом состоянии.

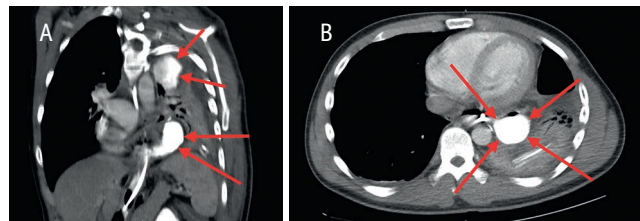
В тот же день пациенту выполнили КТ органов грудной клетки и брюшной полости, которая показала зонд в пищеводе, проведенный через зону анастомоза в культю желудка. В левой плевральной полости, интимно прилегая к зонду, визуализировался неправильно округлой формы затек контрастного вещества 50 мм × 45 мм, и прослеживалась его связь с зондом. По задней и латеральной поверхностям верхней доли левого легкого была отмечена группа патологических коллекторов, имевших формы от линзовидной до овоидной и максимальный размер до 90 мм × 45 мм, с контрастным содержимым и высокой вероятностью связи с нижним затеком. «Стенки» затеков были утолщены. Нижняя доля левого легкого на этом уровне коллабирована (рис. 1).

С диагностической и лечебной целью 22.07.2020 была выполнена торакоскопия в сочетании с эзофагоскопией. При торакокопии в плевральной полости выявлено до 350 мл гнойного выпота с пищевыми массами. Произведена санация с разделением всех сращений между легким и париетальной плеврой. Плевра была контактно кровоточива и по всей поверхности покрыта плотным фибринозно-гнойным налетом.

Перфорационное отверстие удалось диагностировать только при выполнении эзофагоскопии и при выведении нитиноловой струны через зону несостоятельности в плевральную полость. На расстоянии 40 см от резцов была

Рис. 1. А — компьютерная томограмма грудной клетки во фронтальной проекции (стрелками указаны полости гнойных затеков); В — компьютерная томограмма грудной клетки в поперечном сечении на уровне VIII–IX Th. Все иллюстрации в статье предоставлены коллективом эндоскопического отделения ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»

Fig. 1. A: a frontal chest CT scan (arrows indicate purulent leakages); B: lateral chest CT scan, VIII–IX Th. All illustrations in the article are the courtesy of the Endoscopic Unit of N.N. Burdenko Chief Military Clinical Hospital



визуализирована зона эзофагогастроанастомоза: по его окружности определялись множественные лигатуры, плотные пленки фибрина, 3/4 окружности анастомоза занимал полностенный дефект стенки соустья с двумя отдельными полостями, покрытыми налетом фибрина, в просвете которых имелось значительное количество пищевых масс.

По результатам обследования установлен основной диагноз: рак (перстневидноклеточный) кардиоэзофагеального перехода II типа, по классификации Зиверта — Штейна (T1bG3C4LOVONOMO). Операция от 07.07.2020 — комбинированная проксимальная субтотальная резекция желудка с резекцией нижнегрудного отдела пищевода с лимфодиссекцией D2.

Осложнения: субтотальная несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза. Эмпиема левой плевральной полости. Гнойный медиастинит. Сепсис.

По данному случаю был проведен консилиум, на котором обсуждалась тактика лечения. Учитывая тяжелое состояние пациента, распространенность гнойно-воспалительного процесса в плевральной и брюшной полостях, было принято решение проводить эндоскопическую VAT.

На начальном этапе лечения в тонкую кишку пациенту установили полимерный зонд для питания. На первых сеансах мы использовали методику установки системы для VAT по нити-проводнику, запатентованную в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Через наружный плевральный дренаж, установленный к полости затека, под эндоскопическим контролем были проведены биопсийные щипцы вместе с прочной синтетической метровой нитью (рис. 2).

Щипцы с нитью ввели в полость затека, где нить захватили с помощью эндоскопического зажима и вместе с эндоскопом вывели через рот наружу. На этой нити фиксировали вакуумно-аспирационную систему, состоящую из сформированной в соответствии с размерами полости полипропиленовой губки и термопластичного назогастрального зонда 12-14Fr (рис. 3). Затем подтягивали конец нити, установленной в дренажной трубке, и помещали губку в полость затека.

Правильность установки системы контролировали эндоскопически и рентгенологически. Далее дренажную трубку вакуумно-аспирационной системы выводили через носовой ход, фиксировали подшиванием к перегородке носа. К трубке

подсоединяли вакуумный аспиратор в режиме разрежения 100–110 мм рт. ст. Губку заменяли через 3–5 суток.

В связи с наличием недренированной полости затека мы дополнительно использовали другую методику установки системы для аспирационной терапии. Применяли специальную шинирующую каркасную двухкомпонентную силиконовую трубку наружным диаметром 20 мм и длиной 50 см. Через наружный компонент трубки устройство для VAT низводили с помощью толкателя в полость затека (рис. 4).

Затем с помощью эндоскопа контролировали расположение губки и при необходимости корректировали. Дренажную трубку вакуумно-аспирационной системы выводили через другой носовой ход, фиксировали и подключали к вакуумному аспиратору. Таким образом, пациенту производили санлирующую вакуумно-аспирационную терапию одновременно из двух раздельно лежащих полостей.

До полного восстановления герметичности анастомоза пациенту потребовалось 10 сеансов поочередной и последовательной переустановки вакуумно-аспирационной системы. На контрольной ЭГДС от 31.08.2020 после удаления аспирационной системы визуализировались вновь сформированные

стенки соустья между пищеводом и желудком, ткани в данной зоне представлены нежными рубцами с грануляциями (рис. 5). На обзорной рентгеноскопии пищевода затеков контрастного вещества за пределы органа не определялось (рис. 6).

Рис. 4. Эндофото. Шинирующая каркасная силиконовая трубка, введенная в полость затека  
Fig. 4. Endoscopic image. Splinting framed silicon tube in a leak cavity

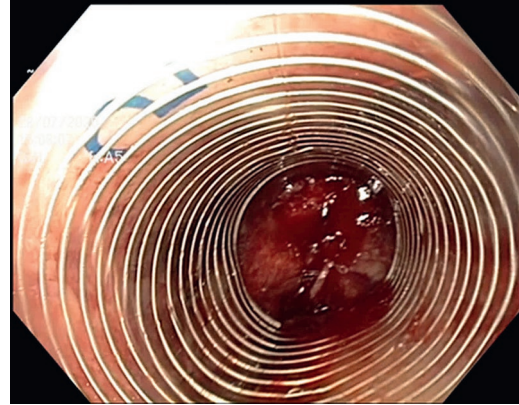


Рис. 5. Эндофото. Вновь сформированная линия соустья после курса лечения  
Fig. 5. Endoscopic image. New anastomosis line after therapy

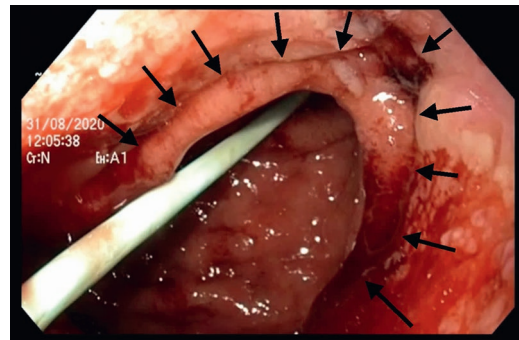


Рис. 6. Контрастная рентгенография пищевода после курса лечения  
Fig. 6. Contrast esophagus radiography after therapy

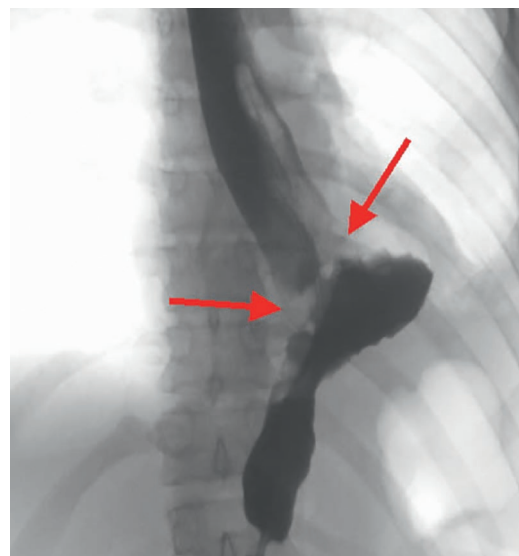


Рис. 2. Эндофото. Полость затека с дренажной трубкой и проведенной через нее нитью-проводником.

Примечание: А — полость затека, В — дренажная трубка, С — нить-проводник

Fig. 2. Endoscopic image. Leak cavity with a drainage tube and a guide.

Note. A: leak cavity; B: drainage tube; C: guide

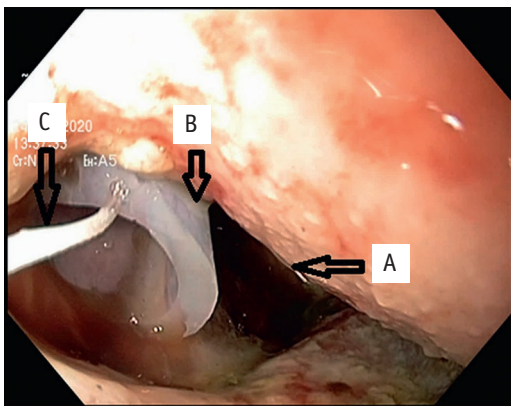


Рис. 3. Система для вакуумной аспирационной терапии

Fig. 3. Vacuum aspiration system





К моменту окончания лечения состояние пациента удовлетворительное. Питание самостоятельное по диете № 5. Лабораторные показатели в пределах референсных значений. Общее количество койко-дней — 45. Пациент переведен в реабилитационное отделение филиала госпиталя.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При выборе оптимального метода лечения пациента с субтотальной несостоятельностью швов эзофагогастроанастомоза учитывали несколько факторов, из которых основными являлись необходимость дренирования гнойно-септического очага в плевральной полости, полноценная нутритивная поддержка и главное — выбор метода восстановления целостности анастомоза.

Рассматривали несколько методов лечения данного патологического состояния [7, 12]. Рекомендованную хирургами тактику выключения анастомоза из пассажа пищи (формирование «питательной» еюностомы) в комбинации с установкой проточно-промывной системы сочли невозможной в связи с ее низкой эффективностью и высоким риском развития осложнений. Закрытие дефекта клипсами типа OVESCO или с помощью сшивающих устройств было невозможно ввиду большого размера дефекта, поздних сроков начала лечения и гнойно-септических осложнений. Использование клеевых композиций также сочли невозможным в связи с большой протяженностью линии НША. Эти же обстоятельства не позволяли применить методику установки покрытого саморасширяющегося металлического стента.

Опыт использования метода локальной вакуумной терапии в гнойной хирургии мягких тканей показал значимое уменьшение размеров полостей, сокращение отека окружающих тканей, возможность эффективного контроля отделяемого и удаления инфекционного компонента. Все это повышает регенераторные способности ткани, способствует повышению метаболической активности, увеличивает приток крови, что стимулирует формирование грануляционной ткани [9]. В связи с этим мы выбрали оптимальный в подобной ситуации метод лечения — эндоскопическую вакуумную терапию [8, 14–17].

В период с 2017 по 2020 годы в нашей клинике прошли лечение 14 пациентов с дефектами стенки полых органов. В связи с крайне низкой эффективностью и травматичностью мы не использовали ни в одном из случаев методику

установки полипропиленовой губки параллельно эндоскопу. Для лечения большинства пациентов мы применяли оригинальную методику ВАТ, которая могла быть осуществлена при наличии наружного дренажа, установленного в полость затека. При его отсутствии и в случаях ранней диагностики несостоятельности анастомоза мы использовали методику введения аспирационной системы с помощью силиконовой двухкомпонентной шинирующей трубки, которая также показала высокую эффективность и низкую травматичность. Во всех случаях удалось достигнуть положительного результата, при котором отмечено полное восстановление целостности (полого) органа. Для этого потребовалось от 3 до 13 сеансов замены вакуумно-аспирационной системы и от 27 койко-дней до 81 койко-дня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт выполнения ВАТ при лечении пациента с субтотальной несостоятельностью швов пищеводно-желудочного анастомоза показал высокую эффективность и безопасность данного метода. Комплексное лечение пациента в условиях отделения интенсивной терапии позволило полностью восстановить герметичность дискредитированного анастомоза полого органа и купировать гнойно-воспалительный процесс в плевральной полости и средостении. Результаты применения данного метода лечения позволили нам сформулировать следующие выводы:

- эндоскопическая ВАТ является эффективным, органосохраняющим, доступным и безопасным методом лечения, особенно при обширных и поздних несостоялельностях анастомозов;
- при наличии нескольких недренируемых гнойных полостей возможно одновременно использовать две и более системы вакуумной терапии с различными методиками доставки;
- при отработанной методике доставки вакуумно-аспирационной системы сеанс ее замены занимает не более 20 минут;
- обязательным условием является решение вопроса о нутритивной поддержке и дренировании гнойно-септического очага;
- успех лечения пациентов с НША возможен только при тесном сотрудничестве с врачами смежных специальностей.

**Благодарность:** выражаем большую признательность за помощь в организации и осуществлении методики вакуумно-аспирационной терапии начальнику Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту РАН, генерал-майору медицинской службы Крюкову Евгению Владимировичу.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егоров В.И., Турусов Р.А., Шастливец И.В. и др. Кишечные анастомозы. Физико-механические аспекты. М.: Издательский дом Видар-М, 2004. 304 с. [V. I. Egorov, R. A. Turusov, I. V. Shastlivtstchev et al. *Intestinal Anastomoses. Physical and Chemical Aspects*. M.: Publishing House Vidar-M. 2004. 304 p.]
2. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000. 352 с. [Chernousov A.F., Bogopol'sky P.M., Kurbanov F.S. *Esophageal surgery. Manual for physicians*. M.: Moscow Publishers; 2000. 352 p. (in Russian)]
3. Джумабеков Б.Н., Исмаилов Ж.К., Джумабеков А.Т. и др. Несостоятельность анастомозов у пациентов с заболеваниями и травмами органов желудочно-кишечного тракта. Наука о жизни и здоровье. 2019; 2: 18–24. [Jumabekov B.N., Ismailov Zh.K., Jumabekov A.T. et al. *Failure of anastomose in patients with diseases and injuries of the gastric and intestinal tract*. Vestnik AGIUV. 2019; 2: 18–25. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2415-7414-2019-10018
4. Арсютов В.П., Арсютов О.В. Биологическая герметичность пищеводно-кишечных соустьев. Вестник Чувашского Университета. 2012; 3: 293–5. [Arsyutov V.P., Arsyutov O.V. *Biological hermeticity of esophageal-intestinal anastomoses*. Bulletin of the Chuvash University. 2012; 3: 293–5. (in Russian)]
5. Хатков И.Е., Шишин К.В., Недолужко И.Ю. и др. Эндоскопическая вакуумная терапия в лечении несостоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта. Первый опыт и обзор литературы. Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2016; 3(1): 32–41. [Khat'kov I.E., Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu. et al. *Endoscopic vacuum therapy in the treatment of anastomotic incompetence in the upper digestive tract: the first experience and*

- a review of the literature. *Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal.* 2016; 3(1): 32–41. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-32-41
6. Armengol-Miro J.R., Dot J., Abu-Suboh M. et al. Endoscopic Suturing Systems. In: Conigliaro R., Frazzoni M., eds. *Diagnosis and Endoscopic Management of Digestive Diseases.* Springer, Cham; 2017: 103–12. DOI: 10.1007/978-3-319-42358-6\_6
  7. Yang J.F., Lee D., Agrawal D. Closure of transmural defects in the gastrointestinal tract by methods other than clips and sutures. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy.* 2015; 17(3): 141–50. DOI: 10.1016/j.tgie.2015.06.005
  8. Bludau M., Hölscher A.H., Herbold T. et al. Management of upper intestinal leaks using an endoscopic vacuum-assisted closure system (E-VAC). *Surg. Endosc.* 2014; 28(3): 896–901. DOI: 10.1007/s00464-013-3244-5
  9. Krokowicz L., Borejsza-Wysocki M., Mackiewicz J. et al. 10 years of Negative Pressure Wound Therapy (NPWT): Evolution of Indications for its Use. *Negative Pressure Wound Therapy.* 2014; 1(1): 27–32
  10. Крюков Е.В., Соколов А.А., Артемкин Э.Н. и др. Усовершенствованная методика эндоскопической локальной вакуумной терапии при несостоятельности пищеводно-желудочно-кишечных анастомозов. *Хирург.* 2018; 11–12: 41–50. [Крюков Е.В., Sokolov A.A., Artemkin E.N. et al. Improved methods of endoscopic vacuum therapy for esophageal gastrointestinal anastomotic leakage. *Surgeon.* 2018; 11–12: 41–50. (in Russian)]
  11. Ринчинов В.Б., Плеханов А.Н., Цыбикдоржиев Б.Д. и др. Первый опыт применения эндоскопической вакуумно-аспирационной терапии в лечении спонтанного разрыва пищевода (синдром Бурхава). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2017; 2(1(113)): 136–40. [Rinchinov V.B., Plekhanov A.N., Tsybikdorzhiev B.D. et al. First experience of using endoscopic vacuum-assisted and aspiration therapy in the treatment of spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome). *Bulleten' VSNC SO RAMN.* 2017; 2(1(113)): 136–40. (in Russian)]. DOI: 10.12737/article\_5955e6b6c99c01.60168585
  12. Kähler G. Anastomotic Leakage after Upper Gastrointestinal Surgery: Endoscopic Treatment. *Visc. Med.* 2017; 33(3): 202–6. DOI: 10.1159/000475783
  13. Voynovskiy A., Kryukov E., Chuprina A. et al. Improved technique of vacuum therapy in anastomotic leakage after gastrectomy. 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). 2019, June 12–15; Sevilla, Spain. *Surgical Endoscopy.* 2019; 33(2): 548. DOI: 10.1007/s00464-019-07109-x
  14. Carboni F., Valle M., Federici O. et al. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: options of treatment. *J. Gastrointest. Oncol.* 2016; 7(4): 515–22. DOI: 10.21037/jgo.2016.06.02
  15. Choi S.I., Park J.C., Jung D.H. et al. Efficacy of Endoscopic Vacuum-Assisted Closure Treatment for Postoperative Anastomotic Leak in Gastric Cancer. *Gut Liver.* 2020; 14(6): 746–54. DOI: 10.5009/gnl20114
  16. Noh S.M., Ahn J.Y., Lee J.H. et al. Endoscopic Vacuum-Assisted Closure Therapy in Patients with Anastomotic Leakage after Esophagectomy: A Single-Center Experience. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2018; 2018: 1697968. DOI: 10.1155/2018/1697968
  17. Mandarinò F.V., Bonura G.F., Esposito D. et al. A large anastomotic leakage after esophageal surgery treated with endoluminal vacuum-assisted closure: a case report. *J. Surg. Case Rep.* 2020; 2020(4): rjaa071. DOI: 10.1093/jscr/rjaa071

Поступила / Received: 16.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 14.04.2021



# Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки

В.И. Вторенко<sup>1</sup>, А.П. Розумный<sup>2</sup>, В.В. Локтев<sup>1</sup>, В.Г. Михайлов<sup>1,2</sup>, Р.Р. Мударисов<sup>1</sup>, В.В. Варясин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** представить клиническое наблюдение пациентки с псевдомембранозным колитом (ПМК), осложненным множественными перфорациями ободочной кишки, и этапы послеоперационной реабилитации.

**Основные положения.** Тяжелое течение ПМК может приводить к развитию осложнений, таких как токсическая дилатация и перфорация толстой кишки, что требует неотложного хирургического вмешательства.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует целесообразность расширенного объема хирургического вмешательства при оперативном лечении пациента с ПМК, осложненным перфорацией.

**Заключение.** ПМК — опасное заболевание, тяжелое течение которого может приводить к развитию перфорации толстой кишки, что требует неотложного хирургического вмешательства. Субтотальное удаление толстой кишки при ее перфорации у пациентов с ПМК является оправданным и наиболее целесообразным объемом хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** псевдомембранозный колит, множественная перфорация, разлитой перитонит.

**Вклад авторов:** Вторенко В.И. — лечение пациентки, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи; Розумный А.П. — лечение пациентки, редактирование статьи; Локтев В.В. — лечение пациентки, Михайлов В.Г. — лечение пациентки, участие в написании статьи; Мударисов Р.Р. — участие в написании статьи, утверждение рукописи для публикации, Варясин В.В. — гистологическое исследование материала.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Вторенко В.И., Розумный А.П., Локтев В.В., Михайлов В.Г., Мударисов Р.Р., Варясин В.В. Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 58–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-58-61



# Clinical Observation of Pseudomembranous Colitis Complicated with Multiple Colon Perforations

V.I. Vtorenko<sup>1</sup>, A.P. Rozumnyy<sup>2</sup>, V.V. Loktev<sup>1</sup>, V.G. Mikhailov<sup>1, 2</sup>, R.R. Mudarisov<sup>1</sup>, V.V. Varyasin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health; 3 Pekhotnaya Str., Moscow, Russian Federation 123182

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

## ABSTRACT

**Objective:** To present a clinical observation of a patient with pseudomembranous colitis (PMC) complicated with multiple colon perforations, and of post-surgery recovery.

**Key Points.** Severe PMC can cause complications, such as toxic dilatation and perforation on colon, requiring emergency surgery.

Clinical observation demonstrates the advisability of extended surgery for a patient with PMC complicated with perforations.

**Conclusion.** PMC is a dangerous disease; a severe disease can cause colon perforation and require emergency surgery. Near-total colon excision in perforation in patients with PMC is justified and a most advisable type of surgery.

**Keywords:** pseudomembranous colitis, multiple perforations, general peritonitis.

Вторенко Владимир Иванович — д. м. н., профессор, президент ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, улица Пехотная, д. 3. <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>. E-mail.: [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)

Розумный Аркадий Петрович — к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0003-3952-3055>. E-mail.: [rozumny@mail.ru](mailto:rozumny@mail.ru)

Локтев Владимир Васильевич — врач-хирург хирургического отделения № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, улица Пехотная, д. 3. E-mail.: [vvloktev@yandexl.ru](mailto:vvloktev@yandexl.ru)

Михайлов Владимир Геннадьевич (автор для переписки) — к. м. н., ассистент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Delegatesкая, д. 20, стр. 1.; врач-хирург хирургического отделения № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, улица Пехотная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8147-8882. <https://orcid.org/0000-0002-1358-3271>. E-mail.: [mikhailov1976@ya.ru](mailto:mikhailov1976@ya.ru)

Мударисов Ринат Рифкатович — к. м. н., доцент, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, улица Пехотная, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 4550-8145. <https://orcid.org/0000-0001-8890-4669>. E-mail.: [docmr@rambler.ru](mailto:docmr@rambler.ru)

Варясин Валерий Викторович — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, улица Пехотная, д. 3. <https://orcid.org/0000-0003-1136-6203>. E-mail.: [varyasin@inbox.ru](mailto:varyasin@inbox.ru)

**Contributions:** Vtorenko, V.I. — patient management, editing of the text of the article, approval of the final version of the article; Rozumnyy, A.P. — patient management, editing of the text of the article; Loktev, V.V. — patient management; Mikhailov, V.G. — patient management, text of the article; Mudarisov, R.R. — text of the article, approval of the manuscript for publication; Varyasin, V.V. — histological examination of material.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vtorenko V.I., Rozumnyy A.P., Loktev V.V., Mikhailov V.G., Mudarisov R.R., Varyasin V.V. Clinical Observation of Pseudomembranous Colitis Complicated with Multiple Colon Perforations. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 58–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-58-61

## ВВЕДЕНИЕ

Псевдомембранозный колит (ПМК) вызывается, как правило, спорообразующим анаэробным микроорганизмом *Clostridium difficile* преимущественно на фоне антибиотикотерапии. В последнее десятилетие наблюдается рост числа осложненных форм ПМК с развитием токсического мегаколона, перфорации толстой кишки, калового перитонита, инфекционно-токсического шока, что требует неотложного хирургического вмешательства и реанимационных мероприятий [1, 2]. Летальность при этом достигает 30–44% [3–5].

Абсолютным показанием к хирургическому лечению являются признаки перитонита. Объем хирургического пособия при данной патологии неоднозначен, он определяется характером выявленных патологических изменений, распространенностью и фазой течения перитонита, состоянием пациента. В соответствии с клиническими рекомендациями The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) и The Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010 года, следует выполнять субтотальную колэктомия с сохранением прямой кишки (уровень рекомендаций ВII)<sup>1</sup>. Однако нередко хирурги минимизируют объем удаляемой части кишечника, ограничиваясь лишь зонами перфораций, поскольку опасаются развития постколэктомической диареи и связанных с этим тяжелых нарушений гомеостаза.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная О., 44 года, доставлена по каналу скорой медицинской помощи в терапевтическое отделение ГКБ № 52 ДЗМ в тяжелом состоянии, имеет выраженный дефицит массы тела, симптомы резкого истощения, жалобы на неустойчивый стул, вздутие живота, выраженную общую слабость.

При осмотре и сборе анамнеза установлено, что у пациентки детский церебральный паралич с явлениями левостороннего гемипареза. Перед госпитализацией она проводила самостоятельное лечение голоданием и неконтролируемое антибактериальное лечение предполагаемых ею пиелонефрита и аллергии неясного генеза.

При осмотре. Состояние больной тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное (вследствие левостороннего гемипареза), отмечается гипертонус левой кисти и аномальное положение руки со сгибанием в локте. Масса тела — 39 кг. Кожные покровы бледные, тургор кожи снижен. Отеков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. ЧДД — 18 в минуту. Над всей поверхностью грудной клетки определяется везикулярное дыхание, побочные дыхательные шумы отсутствуют. Пульс удовлетворительного наполнения, синхронный, ритмичный, нормального напряжения — 78 ударов в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст. Язык влажный.

Живот увеличен в объеме, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. Видимая перистальтика, грыжевые выпячивания и расширение подкожных вен живота не определяются. При пальпации живот мягкий, не вздут, умеренно болезненный по ходу толстой кишки. При перкуссии выявлено притупление в отлогих местах живота. Симптом Щёткина — Блюмберга отрицательный. Дополнительные патологические образования в брюшной полости не пальпируются. При аускультации живота выявляются неизменные шумы перистальтики кишечника. Почки не пальпируются.

В анализах крови выявлены значительные отклонения от нормы: общий белок сыворотки крови — 35 г/л, калий — 2,65 ммоль/л, гемоглобин — 85 г/л. Отмечен выраженный лейкоцитоз — до  $61,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — 59%, сегментоядерные нейтрофилы — 26%, лимфоциты — 8%, моноциты — 5%.

При УЗИ органов брюшной полости: печень обычных размеров, ткань однородна, поверхность ровная, очаговых образований не выявлено. Желчный пузырь обычных размеров, стенки тонкие, конкременты не визуализируются. Общий желчный проток не расширен. Поджелудочная железа обычных размеров, контуры ровные. Селезенка не увеличена, структура ровная. Почки обычных размеров, лоханки не расширены, конкременты не визуализируются. По правому боковому каналу, над печенью, в малом тазу диагностировано скопление жидкости (признаки асцита); во всех отделах брюшной полости определяются раздутые петли кишечника с гиперэхогенным содержимым.

Установлен *предварительный* диагноз: *Хронический колит, обострение. Асцит неясного генеза*. Чтобы верифицировать диагноз и определить дальнейший план лечения, больной провели колоноскопию.

Колоноскопия: эндоскоп проведен в проксимальные отделы сигмовидной кишки. В просвете большое количество окрашенной жидкости. Слизистая прямой и сигмовидной кишок розовая, сосудистый рисунок усилен до ложной гиперемии, на слизистой — наложения фибрина в виде бляшек, не смывающихся водой. Имеется множество плоских эрозий без реакции слизистой вокруг, серого цвета, размерами от 0,3 × 0,3 см до 0,9 × 0,9 см, незначительно возвышающихся над окружающей тканью. Заключение: эндоскопические признаки ПМК.

Было проведено исследование анализа кала для выявления токсинов *C. difficile*, при котором выявлены токсины А и В. С учетом данных проведенного обследования установлен клинический диагноз: *Псевдомембранозный колит*, по поводу чего в терапевтическом отделении пациентка проходила комплексное консервативное лечение ванкомицином в дозе 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом в дозе

<sup>1</sup> Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010; 31(5): 431–55. DOI: 10.1086/651706. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/clinical-practice-guidelines-for-clostridium-difficile-infection-in-adults-2010-update-by-the-society-for-healthcare-epidemiology-of-america-shea-and-the-infectious-diseases-society-of-america-idsa/F15EC65473C368F9E24434B46B17B19A> (дата обращения — 1.12.2021).

500 мг 3 раза в день, а также дезинтоксикационную терапию и коррекцию гомеостаза. Однако несмотря на проводимое лечение на 6-е сутки консервативной терапии пациентка отметила внезапно начавшиеся сильные боли в животе.

При осмотре хирургом у больной заподозрена перфорация полого органа. С целью верификации диагноза выполнена обзорная рентгенография органов живота, при которой выявлен свободный газ в брюшной полости. После кратковременной предоперационной подготовки пациентку оперировали. Оперативное вмешательство начали с лапароскопии, при которой в брюшной полости обнаружили до 500 мл выпота мутноватого желтого цвета с небольшим количеством фибриновых «нитей». При осмотре поперечно-ободочной кишки в средней трети выявлено перфорационное отверстие до 2 мм в диаметре, из которого в небольших количествах поступал кал; воспалительный вал вокруг отсутствовал. Диагностирована перфорация толстой кишки. Произведена конверсия доступа в лапаротомный.

Выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости остатки мутноватого желтого выпота, калового содержимого нет. Печень не изменена. Петли тонкой кишки слегка дилатированы, сероза блестящая, перистальтика ослабленная. Матка и придатки без изменений. Стенка толстой кишки, преимущественно в правых отделах, отечная. В поперечной ободочной кишке и в области печеночного изгиба выявлено три перфорационных отверстия диаметром до 2 мм каждое, откуда при надавливании поступает кишечное содержимое. Помимо этого, отмечено еще несколько участков в восходящем отделе ободочной кишки и в области селезеночного изгиба, где на серозном покрове имеются темные пятна диаметром до 5 мм. При манипуляции с кишкой в двух из этих мест образовались еще перфорационные отверстия.

Интраоперационная картина: ПМК, множественные острые перфоративные язвы ободочной кишки, разлитой серозно-фибринозный перитонит. Учитывая множественность перфораций, распространенность видимых со стороны серозы язв, перитонит, выраженные нарушения гомеостаза, решено выполнить субтотальную колэктомию с выведением илеостомы. Проведена назоинтестинальная интубация — эвакуировано до 300,0 мл кишечного содержимого. Толстая кишка резецирована от илеоцекального угла до дистальной трети сигмовидной кишки, где изменения со стороны серозы признаны минимальными. В правой подвздошной области сформирована илеостома. Брюшная полость промыта и дренирована.

В ближайшем послеоперационном периоде несмотря на антибактериальную терапию отмечены клинические и лабораторные признаки продолжающегося вялотекущего неразрешающегося перитонита, в связи с чем через 48 часов выполнена программная санационная релапаротомия, при которой в брюшной полости отмечено до 300,0 мл мутного желтоватого выпота с хлопьями фибрина, обнаружена дилатация петель тонкой кишки до 3 см с сохранением ее перистальтической активности. Культия сигмовидной кишки состоятельна, сероза несколько отечна, признаков формирования новых язв нет. Илеостома состоятельна. Интраоперационный диагноз: *Продолжающийся вялотекущий серозно-фибринозный перитонит.* Брюшная полость промыта физиологическим раствором и санирована.

Пациентке продолжена антибактериальная терапия с учетом результатов посева на флору и чувствительность к антибиотикам, произведенного при первом оперативном вмешательстве. Пациентке назначены цефотаксим в дозе 6 г

в сутки, метронидазол в дозе 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином в дозе 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней, а также корригирующая терапия.

На фоне проводимого лечения состояние больной стабилизировалось. Корригированы диспротеинемия, гипокалиемия, нормализовались показатели общего анализа крови. Больная переведена на энтеральное питание при хорошем функционировании илеостомы. Операционная рана зажила, швы сняты. Больная была выписана под амбулаторное наблюдение на 25-е сутки.

При макроскопическом исследовании резецированной толстой кишки на всем ее протяжении выявлены множественные приподнятые плотно фиксированные серовато-желтоватые бляшки, которые при гистологическом исследовании представлены фибрином, слизью и лейкоцитами, к ним прилежат крипты с гиперпродукцией слизи; в собственной мышечной пластинке — воспалительный инфильтрат, распространяющийся на подслизистую оболочку (рис. 1).

Наряду с поверхностными некрозами слизистой оболочки имеются и глубокие язвенные дефекты слизистой оболочки с полиморфной клеточной реакцией и развитием вторичных васкулитов в виде фибриноидного некроза стенок сосудов с воспалительной инфильтрацией (рис. 2). Местами обнаруживаются язвенные дефекты, к которым прилежат сосуды с некрозом стенок, сопровождающимся кровотечением (рис. 3) Подобная гистологическая картина свидетельствует о ПМК, сопровождающемся развитием тяжелых деструктивных изменений стенки кишки.

Через полгода больная поступила в отделение для решения вопроса о реконструктивной операции — закрытии энтеростомы. При сборе анамнеза установлено, что на фоне соблюдения небольших ограничений в режиме питания илеостома хорошо функционировала. Выделение кишечного содержимого было фракционное, не более чем 3 раза в сутки, оформленной консистенции.

Рис. 1. Гиперсекреция слизи в криптах. Здесь и далее — иллюстрации авторов

Примечание. На поверхности слизистой — фибрин с лейкоцитами. Гиперпродукция слизи в криптах. Воспалительная инфильтрация стенки кишки. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 100$

Fig. 1. Mucus hypersecretion in crypts. All photos in the paper courtesy of the authors

Note. Mucosal surface — fibrin with leukocytes. Mucus hyperproduction in crypts. Inflammatory infiltration of intestine wall. H&E staining,  $\times 100$

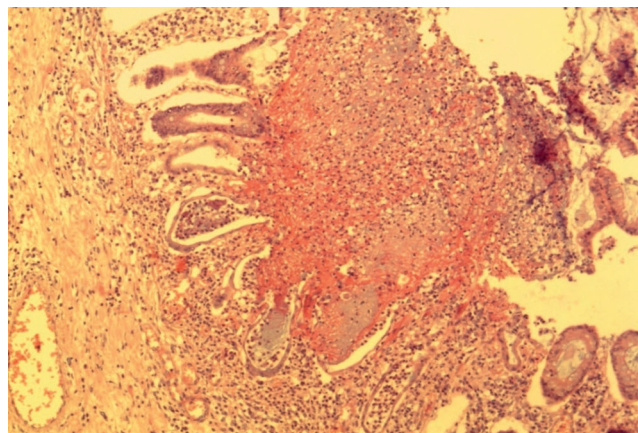
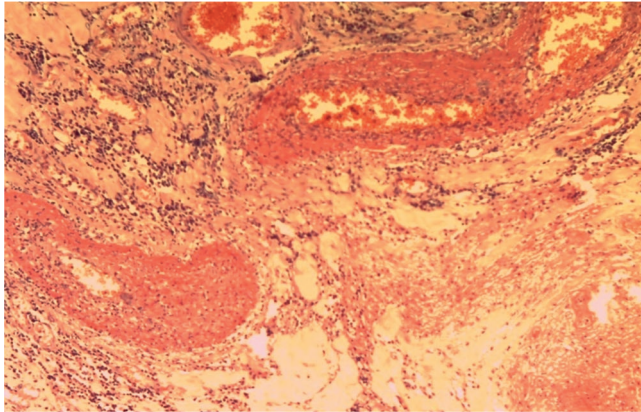


Рис. 2. Фибриноидный некроз и воспалительная инфильтрация сосудов подслизистой оболочки.  
Примечание. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 200$

Fig. 2. Fibrinoid necrosis and inflammatory infiltration of submucosa vessels.  
Note. H&E staining,  $\times 200$



Объективно. Состояние больной удовлетворительное. Масса тела — 44 кг. Сознание ясное. Отмечаются признаки нарушения функциональности левой верхней конечности вследствие детского церебрального паралича. Кожные покровы бледно-розовой окраски. Отеков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. ЧДД — 18 в минуту. Дыхание везикулярное. Пульс синхронный, ритмичный, частота — 78 ударов в минуту, АД — 115/80 мм рт. ст. Язык влажный.

При осмотре. Живот симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. Видимая перистальтика, грыжевые выпячивания и расширение подкожных вен живота не определяются. При пальпации живот мягкий, не вздут, безболезненный во всех отделах. Энтеростома функционирует: поступает оформленное кишечное содержимое, по внешним характеристикам соответствующее калу.

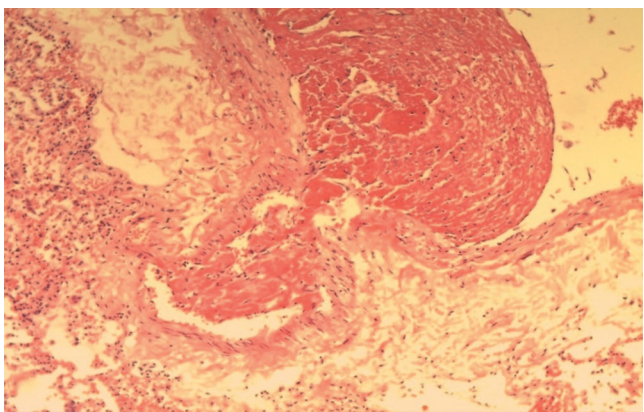
В анализах крови общий белок сыворотки крови — 63 г/л, калий — 4,2 ммоль/л, гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты —  $11,2 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $3,4 \times 10^{12}$ /л.

Пациентке выполнили ирригоскопию, при которой были контрастированы ампула прямой кишки и культи дистального отдела сигмовидной кишки без стойких дефектов наполнения.

После предоперационной подготовки пациентку оперировали. Произведена лапаротомия. В брюшной полост-

Рис. 3. Язвенный дефект с вовлечением стенки сосуда.  
Примечание. На поверхности — сверток крови. Окраска гематоксилином и эозином  $\times 100$

Fig. 3. Ulcerous defect with vessel wall involvement.  
Note. Surface — blood clot. H&E staining,  $\times 200$



ти выпота нет, обнаружен выраженный спаечный процесс. Серозный покров видимых участков тонкой кишки не изменен. Тонкую кишку освободили от спаек и сращений на всем протяжении до илеостомы. Обнаружен и частично мобилизован участок ранее заглушенной сигмовидной кишки. Сформирован илеосигмоанастомоз бок в бок однорядным узловым швом. Послеоперационное течение без осложнений, стул — со вторых суток. При выписке стул — 3–4 раза в день.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМК — опасное заболевание, тяжелое течение которого может приводить к развитию перфорации толстой кишки, что требует неотложного хирургического вмешательства. Субтотальное удаление толстой кишки при ее перфорации у пациентов с ПМК является оправданным и наиболее целесообразным объемом хирургического вмешательства.

Развитие постколэктомической диареи не следует считать облигатным осложнением выключения из процесса пищеварения толстой и прямой кишок. Даже без проведения специальной парентеральной корригирующей терапии удастся избежать выраженных водно-электролитных нарушений и успешно провести восстановительный этап лечения у этой тяжелой группы пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрук М.Н., Нешитов С.П. Псевдомембранозный колит. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009; 4: 55–60 [Petruk M.N., Neshitov S.P. Pseudomembranous colitis. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2009; 4: 55–60 (in Russian)]
- Дорофеев А.Э., Дядык Е.А., Рассохина О.А. Псевдомембранозный колит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. 2011; 3(375): 5–8 [Dorofeev A.E., Dyadyk E.A., Rassokhina O.A. Pseudomembranous colitis: etiopathogenesis, clinical profile, diagnosis, and management. News of Medicine and Pharmacy. Gastroenterology. 2011; 3(375): 5–8 (in Russian)]
- Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архивъ внутренней медицины. 2013; 2(10): 46–53

[Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotic-associated diarrhea: topicality, prevention and therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013; 2(10): 46–53 (in Russian)] DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53

- Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4(3): 200–32 [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. A contemporary view of clostridium difficile infection. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2002; 4(3): 200–32 (in Russian)]
- Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик-ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. РМЖ. 2012; 20(15): 754–7 [Fominykh Yu.A., Pakhomova I.G. Antibiotic-associated conditions in medical practice: topicality and solutions. RMJ. 2012; 20(15): 754–7 (in Russian)]

Поступила / Received: 14.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 17.09.2021



# Распространенность дефицита тестостерона и его ассоциация с гиперурикемией у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

З.Ш. Павлова<sup>1</sup>, И.И. Голодников<sup>2</sup>, А.А. Камалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка распространенности и ассоциации андрогенного дефицита и гиперурикемии у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

**Дизайн:** одноцентровое ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Ретроспективно была проанализирована 301 история болезни пациентов, обращавшихся к врачу-эндокринологу, откуда взяты данные о росте, массе, возрасте, уровне мочевого кислоты (МК) (283 пациента) и тестостерона (301 пациент). Все сведения были занесены в единую базу.

**Результаты.** Дефицит тестостерона обнаружен у 57,5% обследованных, уровень тестостерона значительно снижался по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) — с  $13,74 \pm 0,76$  (4,66) нмоль/л у пациентов с нормальным ИМТ до  $8,65 \pm 0,53$  (2,76) нмоль/л у больных с 3-й степенью ожирения ( $p < 0,01$ ). Гиперурикемия выявлена у 30,7% участников, уровень МК значительно повышался по мере увеличения ИМТ — с  $359 \pm 11$  (66) мкмоль/л у пациентов с нормальным ИМТ до  $440 \pm 16$  (80) мкмоль/л у лиц с 3-й степенью ожирения ( $p < 0,01$ ). Сочетание дефицита тестостерона с гиперурикемией имело место у 66 (23,3%) из 283 обследованных.

**Заключение.** Прослеживается четкая ассоциация между снижением уровня тестостерона и повышением содержания МК. Определить однозначную патогенетическую причину данного факта сложно, вероятнее всего она заключается в избыточном количестве жировой ткани, которая влияет на фермент ароматазу и пуриновый обмен в целом.

**Ключевые слова:** дефицит тестостерона, гиперурикемия, ожирение, мочева кислота.

**Вклад авторов:** Павлова З.Ш. — интерпретация данных литературы, сбор исходных данных для исследования; Голодников И.И. — подбор литературы, статистический анализ и интерпретация результатов; Камалов А.А. — разработка плана работы, финальное редактирование и утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. Распространенность дефицита тестостерона и его ассоциация с гиперурикемией у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 62–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-62-67



# Prevalence of Testosterone Deficit and Its Association with Hyperuricemia in Men with Normal Weight, Overweight, and Obesity

Z.Sh. Pavlova<sup>1</sup>, I.I. Golodnikov<sup>2</sup>, A.A. Kamalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; 27 Lomonosovskij Prospect, Bld. 10, Moscow, Russian Federation 119192

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 BARRIKADNAYA Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

## ABSTRACT

**Study Objective:** To assess the prevalence and association between androgenic deficit and hyperuricemia in men with normal weight, overweight, and obesity.

**Study Design:** single-site retrospective study.

**Materials and Methods.** We retrospectively analysed 301 medical records of patients examined by a thyroid specialist, and collected information on their height, weight, age, uric acid (UA) levels (283 patients) and testosterone (301 patients). All information was entered into a single database.

Павлова Зухра Шариповна — к. м. н., врач-эндокринолог, старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». 119192, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, кор. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 9329-7628. <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>. E-mail: [zukhra73@gmail.com](mailto:zukhra73@gmail.com)

Голодников Иван Иванович (автор для переписки) — врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3213-0916. <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>. E-mail: [golodnikov@fbm.msu.ru](mailto:golodnikov@fbm.msu.ru)

Камалов Армаис Альбертович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор Университетской клиники МНОЦ, заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». 119192, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, кор. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6609-5468. <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>. E-mail: [kamalov@rambler.ru](mailto:kamalov@rambler.ru)

**Study Results.** Testosterone deficit was found in 57.5% of subjects; the testosterone level significantly dropped with an increase in the body mass index (BMI) — from  $13.74 \pm 0.76$  (4.66) nmol/L in patients with normal BMI to  $8.65 \pm 0.53$  (2.76) nmol/L in patients with stage 3 obesity ( $p < 0.01$ ). Hyperuricemia was found in 30.7% of subjects; the UA level significantly rose with an increase in BMI — from  $359 \pm 11$  (66)  $\mu\text{mol/L}$  in patients with normal BMI to  $440 \pm 16$  (80)  $\mu\text{mol/L}$  in patients with stage 3 obesity ( $p < 0.01$ ). A combination of testosterone deficit and hyperuricemia was recorded in 66 (23.3%) out of 283 subjects.

**Conclusion.** There is a clear correlation between a lower testosterone level and increased UA concentration. It is difficult to name a clear pathogenic cause of this fact; most probably it is an excessive adipose tissue which affects aromatase and purine exchange in general.

**Keywords:** testosterone deficit, hyperuricemia, obesity, uric acid.

**Contributions:** Pavlova, Z.Sh. — interpretation of references data; collection of inputs for the study; Golodnikov, I.I. — selection of references, statistical analysis and interpretation of results; Kamalov, A.A. — plan of the article, final editing of the text of the article and approval for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. Prevalence of Testosterone Deficit and Its Association with Hyperuricemia in Men with Normal Weight, Overweight, and Obesity. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 62–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-62-67

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одной из актуальнейших проблем современного мира. Прежде всего глобальному росту распространенности ожирения, в том числе у мужчин, способствует изменение образа жизни: несбалансированное, нерегулярное и избыточное питание, сокращение физической активности и нарушение циркадных ритмов. И именно внешние стимулы индуцируют экспрессию различных полиморфизмов [1], приводящих к нарушениям жирового, углеводного или пуринового обменов и формированию компонентов или всего комплекса метаболического синдрома (МС). Один из таких компонентов — гиперурикемия. А то, что ожирение у современных мужчин часто сопровождается дефицитом тестостерона, стало ясно достаточно давно (рис. 1) [2].

Кроме того, известно [2], что основной «бедой» является не сам адипоцит, а его увеличенные размеры из-за избытка поступающих и накапливающихся энергетических ресурсов, а также большое и прогрессивно увеличивающееся количество адипоцитов. На этом фоне развивается воспаление жировой ткани [3–6], которое способствует развитию целого комплекса метаболических нарушений, включая гиперурикемию и андрогенный дефицит.

Именно употребление высококалорийной пищи, богатой пуринами и фруктозой (соков, вина, фруктов и сухофруктов в избыточном количестве, мясных субпродуктов), ведет к накоплению избытка жировой ткани, в том числе приводящей к гепатозу или неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), повышению уровня мочевой кислоты (МК).

В последние десятилетия отмечается рост количества больных с патологиями печени, из которых 70% — именно НАЖБП. Особенный интерес вызывает тот факт, что НАЖБП развива-

ется у людей, не имеющих таких метаболических нарушений, как ожирение (то есть ИМТ в норме при избыточном количестве жировой ткани в организме) и СД 2 типа [7–10].

Кроме печени, в процесс активно вовлекаются и почки, и прежде всего может возникнуть почечно-каменная болезнь (ПКБ). Это вызвано взаимосвязью между МС и ПКБ. Так, у пациентов с тремя и более компонентами МС выше шансы образования камней в почках [11].

Жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины, которые повышают активность фермента ароматазы, способствуя превращению тестостерона в эстрадиол, который еще больше усугубляет ситуацию тем, что снижает синтез тестостерона через подавление секреции гонадотропин-рилизинг гормона, а затем и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Формируется так называемый «тестостерон-эстрадиоловый шунт» [12].

Сочетание гиперурикемии и андрогенного дефицита — возможное, но не обязательное явление. Такое сочетание определяется множеством факторов, но основой для развития и того, и другого у молодых мужчин и мужчин средних лет прежде всего становится ожирение. И конечно, гиперурикемия и андрогенный дефицит отягощают течение друг друга.

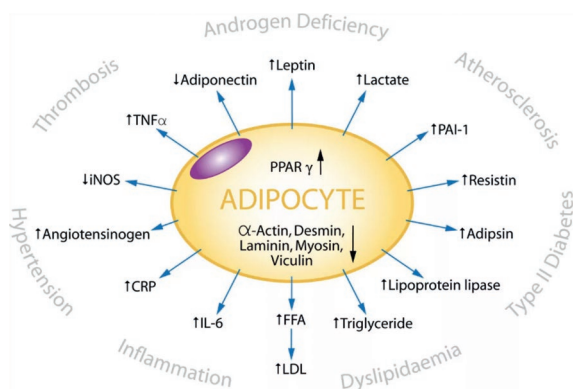
### Определения основных патологических явлений

«Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз» [13].

МС — сочетание абдоминальной формы ожирения и нарушений обмена веществ, включающее нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и АГ [12]. К классическим критериям МС год от года добавляют новые, например гиперурикемию [11].

МК — это конечный продукт пуринового обмена у человека и высших приматов, выводимый с мочой. У других представителей фауны под воздействием фермента уриказы (ураоксидаза — медьсодержащий фермент из класса оксидоредуктаз) она превращается в аллантоин. У человека и высших приматов в процессе эволюции этот фермент был утерян, что и способствует повышенному исходному уровню МК у человека [14]. МК играет двоякую роль в организме — она может выступать одновременно и источником образования активных форм кислорода, например при НАЖБП, и антиоксидантом, представляя собой одну из наиболее эффективных форм антиоксидантной системы крови, что объясняет ее увеличенный уровень у человека [15].

Рис. 1. Адипоцит — «ось дьявола» [2]  
Fig 1. Adipocyte — “axis of devil” [2]





Вследствие повышенного употребления сладостей, в том числе в виде сладких напитков (неалкогольных сладких напитков, соков, морсов, сиропов и пр.) на основе фруктозы (дешевого и воспринимаемого большинством людей как безопасного) заменителя сахара количество людей с гиперурикемией постоянно растет во всем мире, а гиперурикемия способствует развитию ожирения и является его неизменным спутником.

Так как количество мужчин с избыточно развитой жировой тканью и/или ожирением, гипогонадизмом и гиперурикемией увеличивается и в нашей популяции, мы поставили своей **целью** оценить распространенность и ассоциацию андрогенного дефицита и гиперурикемии у мужчин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для решения поставленной задачи ретроспективно была изучена 351 история болезни мужчин с избыточной массой тела, ожирением и нормальным весом.

Критерии исключения: возраст до 18 лет, дефицит массы тела, повышенные или пониженные уровни ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), использование тестостерон-заместительной терапии (14 человек); гиперпролактинемия (содержание пролактина более 475 мМЕ/л) (11 человек), повышенный уровень ТТГ (более 4 мМЕ/мл) (25 человек).

В итоге в исследование вошла 301 история болезни. Нами собраны следующие данные: возраст, рост, масса, окружность талии, окружность бедер, систолическое и диастолическое АД, ЧСС и результаты анализов крови: концентрации общего тестостерона, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, глобулина связывающего половые гормоны, ТТГ, пролактина, МК.

Поскольку анализ был ретроспективным, не у каждого из 301 человека присутствовали все вышеперечисленные данные, реальное количество в каждом сравнении будет указано по ходу изложения полученных результатов.

Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 23.0. Для каждой характеристики и критерия были определены следующие статистические параметры:

- среднее — математическое ожидание, рассчитываемое как среднее арифметическое;
- стандартное отклонение — показатель рассеивания случайной величины относительно ее математического ожидания;
- стандартная ошибка — теоретическое стандартное отклонение всех средних выборки размера N, извлекаемое из совокупности.

Для проверки распределения на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова — Смирнова. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений исследуемых показателей в нескольких группах применялся дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Краскела — Уоллиса. Для оценки корреляции использовали коэффициент Спирмена. Уровнем статистической значимости было принято  $p < 0,05$ .

Всех мужчин разделили на пять групп по степени ожирения, согласно шкале ВОЗ по ИМТ. Нормальная масса тела — ИМТ = 18,5–24,99 кг/м<sup>2</sup>; избыточная масса тела — ИМТ = 25–29,99 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 1-й степени — ИМТ = 30–34,99 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 2-й степени — ИМТ = 35–39,99 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 3-й степени — ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты с нормальным ИМТ (n = 38) обращались в клинику в связи жалобами, причиной каждой из которых могло быть нарушение баланса половых гормонов, и у данных пациентов также определяли уровни тестостерона и эстрадиола, несмотря на нормальные значения ИМТ, что позволило включить их в исследование как группу контроля.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

С учетом заявленной темы данной статьи мы рассмотрим только часть полученных данных в этом исследовании.

Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*.

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-антропометрические данные пациентов, вошедших в анализ исследования, среднее  $\pm$  стандартная ошибка (среднее квадратичное отклонение)**  
**Clinical and anthropometric data of patients included into the study analysis, mean value  $\pm$  standard error (mean square deviation)**

Параметры / Parameter	Нормальная масса / Normal weight (n = 38)	Избыточная масса / Overweight (n = 118)	Ожирение 1-й степени / Stage 1 obesity (n = 79)	Ожирение 2-й степени / Stage 2 obesity (n = 39)	Ожирение 3-й степени / Stage 3 obesity (n = 27)
Возраст, годы / Age, years	37,9 $\pm$ 1,75 (10,8)	43,9 $\pm$ 1,07 (11,6)	47,2 $\pm$ 1,27 (11,2)	46,6 $\pm$ 2,35 (14,7)	44,6 $\pm$ 1,9 (9,9)
Масса тела, кг / Body weight, kg	72,9 $\pm$ 1,1 (6,7)	88,4 $\pm$ 0,8 (8,6)	101,9 $\pm$ 1,01 (9,0)	117,3 $\pm$ 1,6 (10,2)	139,3 $\pm$ 3,7 (18,9)
Рост, см / Height, cm	177,9 $\pm$ 1,05 (6,5)	178,8 $\pm$ 0,7 (7,1)	178,0 $\pm$ 0,7 (6,6)	177,8 $\pm$ 1,2 (7,5)	177,4 $\pm$ 1,4 (7,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23,0 $\pm$ 0,3 (1,5)	27,6 $\pm$ 0,1 (1,4)	32,1 $\pm$ 0,2 (1,4)	37,2 $\pm$ 0,2 (1,4)	44,3 $\pm$ 0,8 (3,9)
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	82,7 $\pm$ 1,2 (7,2)	93,4 $\pm$ 0,6 (6,6)	104,4 $\pm$ 0,8 (6,9)	115,8 $\pm$ 1,2 (7,4)	128,7 $\pm$ 2,01 (10,5)
Окружность бедер, см / Hip circumference, cm	94,8 $\pm$ 0,8 (5,04)	100,8 $\pm$ 0,4 (4,8)	106,1 $\pm$ 0,6 (4,9)	112,6 $\pm$ 0,9 (6,2)	122,1 $\pm$ 1,9 (9,8)

### Тестостерон

Данные по тестостерону присутствовали у всех участников. В соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, дефицитом считается содержание тестостерона  $< 12,1$  нмоль/л при наличии трех симптомов, соотносимых с андрогенным дефицитом.

Средний уровень тестостерона составил  $11,92 \pm 0,25$  (4,4) нмоль/л, дефицит был у 173 (57,5%) человек. Важно отметить, что средний уровень тестостерона последовательно уменьшался с ростом ИМТ (табл. 2). Различия между всеми группами были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).

В таблице 2 приведено количество пациентов с дефицитом тестостерона в группах в зависимости от ИМТ. Продemonстрировано, что с увеличением степени ожирения возрастает и число больных с дефицитом тестостерона.

### Мочевая кислота

Данные по МК присутствовали у 283 пациентов. В соответствии с нормальным уровнем МК в популяции гиперурикемии у мужчин считали концентрацию выше 420 мкмоль/л [16].

Средний уровень МК составил  $395 \pm 5$  (85) мкмоль/л, гиперурикемия наблюдалась у 87 (30,7%) человек. Средний уровень МК последовательно увеличивается с ростом ИМТ (табл. 3). Различия между всеми группами были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).

В таблице 3 представлено количество пациентов с одновременным наличием гиперурикемии и дефицита тестостерона. Продemonстрировано, что с увеличением степени ожирения повышается и число больных с дефицитом тестостерона и одновременным наличием гиперурикемии — от 12,1% в группе с нормальной массой до 50% в группе с 3-й степенью ожирения. Сводный график представлен на рисунке 2.

Была также рассмотрена корреляция уровня МК и ИМТ в абсолютных значениях, выявлена слабая положительная корреляция ( $r = 0,262$ ,  $p < 0,01$ ), что подтверждает полученные данные относительно увеличения частоты гиперурикемии по мере роста степени ожирения.

Между концентрациями тестостерона и МК тоже имеется корреляция, но отрицательная ( $r = -0,235$ ,  $p < 0,01$ ). По мере роста уровня МК падает содержание тестостерона.

Таблица 2 / Table 2

### Уровень тестостерона в зависимости от массы тела Testosterone level depending on the body weight

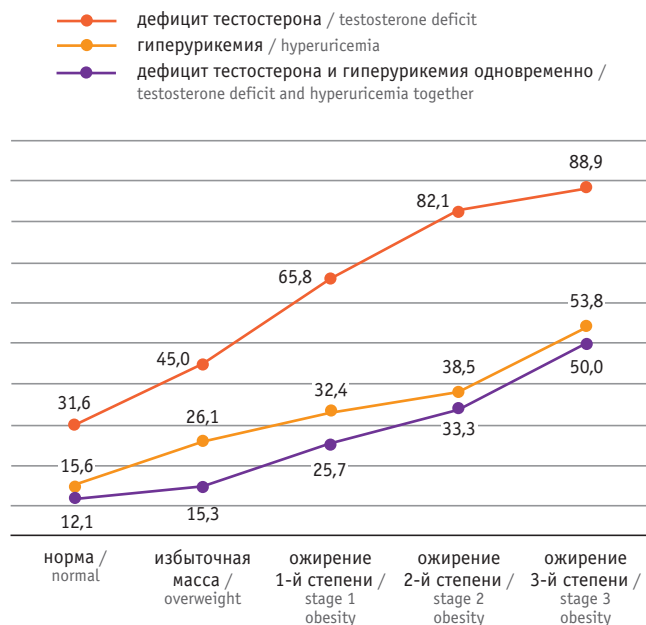
Масса тела / Body weight	Средний уровень тестостерона, нмоль/л / Mean testosterone level, nmol/L	Дефицит тестостерона ( $< 12,1$ нмоль/л) / Testosterone deficit ( $< 12.1$ nmol/L), n (%)
Норма / Normal (n = 38)	$13,74 \pm 0,76$ (4,66)	12 (31,6)
Избыточная масса тела / Overweight (n = 118)	$13,20 \pm 0,39$ (4,20)	53 (45,0)
Ожирение 1-й степени / Stage 1 obesity (n = 79)	$11,14 \pm 0,44$ (3,86)	52 (65,8)
Ожирение 2-й степени / Stage 2 obesity (n = 39)	$10,24 \pm 0,71$ (4,40)	32 (82,1)
Ожирение 3-й степени / Stage 3 obesity (n = 27)	$8,65 \pm 0,53$ (2,76)	24 (88,9)
Всего / Total (n = 301)	$11,92 \pm 0,25$ (4,40)	173 (57,5)

Таблица 3 / Table 3

### Уровень мочевой кислоты (МК), наличие гиперурикемии и дефицита тестостерона в зависимости от массы тела Uric acid (UA) concentration, hyperuricemia and testosterone deficit depending on the body weight

Масса тела / Body weight	Средний уровень МК, мкмоль/л / Mean UA level, $\mu\text{mol/L}$	Уровень МК $> 420$ мкмоль/л / UA $> 420$ $\mu\text{mol/L}$ , n (%)	Уровень МК $> 420$ мкмоль/л и уровень тестостерона $< 12,1$ нмоль/л / UA $> 420$ $\mu\text{mol/L}$ and testosterone $< 12.1$ nmol/L, n (%)
Норма / Normal (n = 33)	$359 \pm 11$ (66)	5 (15,2)	4 (12,1)
Избыточная масса тела / Overweight (n = 111)	$387 \pm 8$ (83)	29 (26,1)	17 (15,3)
Ожирение 1-й степени / Stage 1 obesity (n = 74)	$391 \pm 10$ (87)	24 (32,4)	19 (25,7)
Ожирение 2-й степени / Stage 2 obesity (n = 39)	$425 \pm 15$ (90)	15 (38,5)	13 (33,3)
Ожирение 3-й степени / Stage 3 obesity (n = 26)	$440 \pm 16$ (80)	14 (53,8)	13 (50,0)
Всего / Total (n = 283)	$395 \pm 5$ (85)	87 (30,7)	66 (23,3)

Рис. 2. Сводный график по дефициту тестостерона и гиперурикемии, %  
Fig. 2. Summary plot of testosterone deficit and hyperuricemia, %



**ОБСУЖДЕНИЕ**

Проблема андрогенного дефицита у мужчин в последние десятилетия является одной из наиболее актуальных и обсуждаемых в мировом научном сообществе [17–23]<sup>1</sup>. Нет единства мнений о распространенности дефицита тестостерона и о его причинах [12, 24]. Много споров возникает и по поводу гиперурикемии и роли МК в патогенезе ожирения, воспалении жировой ткани и ее повышенного уровня

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Caprara G. Mediterranean-type dietary pattern and physical activity: the winning combination to counteract the rising burden of non-communicable diseases (NCDs). *Nutrients*. 2021; 13(2): 429. DOI: 10.3390/nu13020429
2. Carruthers M., Trinick T.R., Jankowska E. et al. Are the adverse effects of glitazones linked to induced testosterone deficiency? *Cardiovasc. Diabetol*. 2008; 7: 30. DOI: 10.1186/1475-2840-7-30
3. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Ожирение = воспаление. Патогенез. Чем это грозит мужчинам? *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11(4): 6–23. [Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Obesity = inflammation. Pathogenesis. How does this threaten men? *Medical Herald of the South of Russia*. 2020; 11(4): 6–23. (in Russian)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-6-23
4. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55(6): 40–5. [Shvarts V.Ya. Inflammation of adipose tissue. Part 3. Pathogenetic role in the development of atherosclerosis. *Problems of Endocrinology*. 2009; 55(6): 40–5. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl200955640-45
5. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 22. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022
6. AlZaim I., Hammoud S.H., Al-Koussa H. et al. Adipose tissue immunomodulation: a novel therapeutic approach in cardiovascular

and metabolic diseases. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 602088. DOI: 10.3389/fcvm.2020.602088

7. Bray G.A. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv. Nutr*. 2013; 4(2): 220–5. DOI: 10.3945/an.112.002816

8. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M.D. et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc*. 2008; 83(4): 460–9. DOI: 10.4065/83.4.460

9. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005; 48(4): 634–42. DOI: 10.1007/s00125-005-1682-x

10. de Moura Almeida A., Cotrim H.P., Barbosa D.B. et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14(9): 1415–8. DOI: 10.3748/wjg.14.1415

11. Wong Y., Cook P., Roderick P. et al. Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J. Endourol*. 2016; 30(3): 246–53. DOI: 10.1089/end.2015.0567

12. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение — диагностика и терапевтические подходы. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(3): 29–36. [Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G. Male health and obesity — diagnostic and therapeutic approach. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(3): 29–36. (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet10314

13. Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample.

как компонента МС [10–15]. Однако нет никаких сомнений, что оба эти явления возникают в тесной взаимосвязи с избыточной жировой тканью, потенцируют ее дальнейшее развитие и усугубляют течение друг друга.

Полученные нами данные о распространенности дефицита общего тестостерона у мужчин демонстрируют, что в общей популяции она составляет 57,5% и средний уровень общего тестостерона находится в пределах 11,92 ± 0,25 нмоль/л. При этом с увеличением массы тела происходит прогрессивное снижение уровня тестостерона.

Уровень МК также значительно изменяется, но в отличие от содержания общего тестостерона, которое имеет отрицательную взаимосвязь с ИМТ, уровень МК растет вместе с увеличением ИМТ. Сочетание андрогенного дефицита с гиперурикемией присутствовало у 66 (23,3%) из 283 пациентов.


Кроме увеличения риска нефролитиаза и подагры [25], повышенная концентрация МК негативно воздействует на сердечно-сосудистую систему и стимулирует и усугубляет окислительный стресс, способствуя прогрессированию гипертонической болезни, так как МК ингибирует фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы), стимулированное инсулином, что уменьшает продукцию такого важного вазодилататора, как NO [26–28].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По полученным нами результатам прослеживается четкая ассоциация между снижением уровня тестостерона и повышением содержания мочевой кислоты. Определить однозначную патогенетическую причину данного факта сложно, вероятнее всего она заключается в избыточном количестве жировой ткани, которая влияет на фермент ароматазу и пуриновый обмен в целом.

Ограничения исследования связаны с ретроспективным характером анализа.

<sup>1</sup> FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due> (дата обращения — 15.09.2021).

- J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(10): 3870–7. DOI: 10.1210/jc.2008-0021
14. Gaubert M., Bardin T., Cohen-Solal A. et al. Hyperuricemia and hypertension, coronary artery disease, kidney disease: from concept to practice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(11): 4066. DOI: 10.3390/ijms21114066
  15. Gong M., Wen S., Nguyen T. et al. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 943–62. DOI: 10.2147/dmso.S232377
  16. Carvalho L.A.C., Lopes J.P.P.B., Kaihama G.H. et al. Uric acid disrupts hypochlorous acid production and the bactericidal activity of HL-60 cells. *Redox. Biol.* 2018; 16: 179–88. DOI: 10.1016/j.redox.2018.02.020
  17. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Эволюция тестостеронозаместительной терапии. Новые формы — новые возможности. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* 2017; 2(19): 55–65. [Ametov A.S., Pashkova E.Yu. Testosterone therapy evolution. New preparations — new benefits. *Endocrinology. News. Opinions. Training.* 2017; 2(19): 55–65. (in Russian)]
  18. Kirlangic O.F., Yilmaz-Oral D., Kaya-Sezginer E. et al. The effects of androgens on cardiometabolic syndrome: current therapeutic concepts. *Sex. Med.* 2020; 8(2): 132–55. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.02.006
  19. Wittert G., Bracken K., Robledo K.P. et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(1): 32–45. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3
  20. Snyder P., Bhasin S., Cunningham G. et al. Effects of testosterone treatment in older men. *New Engl. J. Med.* 2016; 374(7): 611–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119
  21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(6): 78–80. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(6): 78–80. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662678-80
  22. Amiri S., Azadmanesh K., Shasaltaneh M. D. et al. The implication of androgens in the presence of protein kinase C to repair Alzheimer's disease-induced cognitive dysfunction. *Iran Biomed. J.* 2020; 24(2): 64–80. DOI: 10.29252/ibj.24.2.64
  23. Barrientos G., Llanos P., Basualto-Alarcón C. et al. Androgen-regulated cardiac metabolism in aging men. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020; 11: 316. DOI: 10.3389/fendo.2020.00316
  24. Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф. и др. Мужское бесплодие. Молекулярные и иммунологические аспекты. Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 207 с. [Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F. et al. Male sterility. Molecular and immunological aspects. Monograph. M.: GEOTAR-Media; 2020. 207 p. (in Russian)]
  25. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. и др. Роль фруктозы в генезе нефролитиаза. *Урология.* 2019; 1: 114–18. [Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. et al. A role of fructose in urinary stone formation. *Urologiia.* 2019; 1: 114–18. (in Russian)]. DOI: 10.18565/urology.2019.1.114-118
  26. Choi Y.J., Yoon Y., Lee K.Y. et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *Faseb. J.* 2014; 28(7): 3197–204. DOI: 10.1096/fj.13-247148
  27. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Камалов А.А. Биохимические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени под воздействием фруктозы. *Технологии живых систем.* 2018; 15(4): 18–27. [Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. Biochemical mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease under the influence of fructose. *Technologies of Living Systems.* 2018; 15(4): 18–27. (in Russian)]. DOI: 10.18127/j20700997-201804-02
  28. Huang Z., Hong Q., Zhang X. et al. Aldose reductase mediates endothelial cell dysfunction induced by high uric acid concentration. *Cell Commun. Signal.* 2017; 15: 3. 

Поступила / Received: 15.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.10.2021



# Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета

И.А. Беляева<sup>1</sup>, А.К. Овсянникова<sup>2,3</sup>, О.Д. Рымар<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, г. Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** систематизация данных о течении MODY (диабета взрослого типа у молодых) во время беременности.

**Основные положения.** MODY у беременных следует отличать от типичных случаев гестационного сахарного диабета, так как при этих состояниях требуется разная тактика ведения беременности. Обсуждаются комбинированные критерии дифференциальной диагностики типов сахарного диабета при беременности и показания к проведению молекулярно-генетического исследования. Представлены клинические случаи, демонстрирующие зависимость исходов беременности от того, наследуется ли мутация плодом. Рассматриваются перспективы неинвазивной диагностики статуса мутации у плода и возможность изменения терапевтической тактики в зависимости от результата.

**Заключение.** Диагностика и лечение MODY являются актуальной проблемой в связи с отсутствием алгоритмов и относительно небольшим объемом мирового клинического опыта.

**Ключевые слова:** MODY, гестационный сахарный диабет, GCK-MODY, HNF1A-MODY.

**Вклад авторов:** Беляева И.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Овсянникова А.К. — анализ данных, написание текста; Рымар О.Д. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование:** работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 121090800101-7.

**Для цитирования:** Беляева И.А., Овсянникова А.К., Рымар О.Д. Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72



# Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus

I.A. Belyaeva<sup>1</sup>, A.K. Ovsyannikova<sup>2,3</sup>, O.D. Ryamar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre, Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Science; 10 Academician Lavrentiev Pr., Novosibirsk, Russian Federation 630090

<sup>2</sup> Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

<sup>3</sup> Novosibirsk National Research State University; 1 Pirogov Str. Novosibirsk, Russian Federation 630090

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To systematize the information on MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) during pregnancy.

**Key Points.** MODY in pregnant patients should be distinguished from typical gestational diabetes mellitus, since these conditions require early pregnancy management. The article discusses combined criteria for differential diagnosis of types of diabetes mellitus in pregnancy and indications for molecular genetic testing. We describe clinical cases demonstrating the dependence of pregnancy outcomes on whether the foetus inherits the mutation or not. Also, the article describes the outlooks of non-invasive diagnosis of mutation status of the foetus and possible modification of therapy depending on the result.

**Conclusion.** Diagnosis and therapy of MODY is a burning issue since there are no algorithms and the clinical experience is quite sparse.

**Keywords:** MODY, gestational diabetes mellitus, GCK-MODY, HNF1A-MODY.

Беляева Ирина Александровна — младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 7184-2685. <https://orcid.org/0000-0002-2182-0011>. E-mail: [irina\\_b95@mail.ru](mailto:irina_b95@mail.ru)

Овсянникова Алла Константиновна (автор для переписки) — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВО НГУ. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7431-5997. <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>. E-mail: [aknikolaeva@bk.ru](mailto:aknikolaeva@bk.ru)

Рымар Оксана Дмитриевна — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: [orymar23@gmail.com](mailto:orymar23@gmail.com)

**Contributions:** Belyaeva, I.A. — review of thematic publications, text of the article; Ovsyannikova, A.K. — data analysis, text of the article; Rymar, O.D. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** The article was prepared under the State Assignment within budget topic No. 121090800101-7.

**For citation:** Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Rymar O.D. Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus. *Doctor.Ru.* 2021; 20(11): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72

## ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявляемой во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. Этот тип СД устанавливается в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) по одному или нескольким значениям уровня венозной плазмы:  $\geq 5,1$  ммоль/л, но  $< 7,0$  ммоль/л натощак;  $\geq 10,0$  ммоль/л через 1 час после углеводной нагрузки;  $\geq 8,5$  ммоль/л, но  $< 11,1$  ммоль/л через 2 часа [1, 2]. Определение глюкозы проводят только в венозной плазме после предварительного голодания не менее 8 и не более 12 часов в сроки 6–24 недель беременности; ПГТТ в случае отсутствия гипергликемии в первой половине беременности выполняют в сроки 24–28 недель, в случаях высокого риска — в сроки до 32 недель [3].

ГСД является актуальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. Согласно результатам исследований, распространенность ГСД среди беременных составляет 5,4% в Европе [4], 6% в США [5], 11,5% в Азии [6], при этом во всех исследуемых популяциях отмечаются высокие темпы ее прироста. В России в 2016 г. данный показатель оценивался в 4,5% [7], за период 2005–2017 гг. заболеваемость выросла в 27,8 раза [8]. По данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, в 2018 г. прирост заболеваемости ГСД в нашей стране составил 61% [9].

Наличие у женщины родственников с СД 2 типа существенно увеличивает риск ГСД. В частности, если эта форма заболевания диагностирована у братьев или сестер, то риск ГСД повышается в 4 раза. У женщин, чьи матери больны СД 2, ГСД развивается вдвое чаще. Зачастую ГСД встречается у женщин, имеющих генные мутации, которые приводят к MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young — диабет взрослого типа у молодых) [10]. По результатам обзора, выполненного C. Colom и R. Corcoy, на MODY 1, 3 и 5-го подтипов, диагностированный во время беременности, приходится около 1% случаев ГСД [11]. По данным некоторых ученых, среди женщин с ГСД MODY 2 диагностируется с частотой до 3% [12]. От корректной верификации типа СД при беременности зависит тактика дальнейшего ведения женщины.

**Целью обзора** было систематизировать данные о течении MODY во время беременности, в частности определить его особенности и проанализировать влияние генотипа плода на гестационные исходы, осветить представленные в литературе клинические случаи беременности при редких формах MODY, обсудить клиническую значимость статуса мутации у плода для исходов беременности и возможности пренатальной неинвазивной диагностики.

Поиск информации выполнен в научных базах eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library.

ГСД ассоциируется с повышенным риском развития пренатальных осложнений [13]. Одно из крупнейших исследований по изучению влияния гипергликемии на исходы беременности — HAPO (англ. Hyperglycemia and Adverse

Pregnancy Outcomes) (2008). До проведения этого исследования ГСД считался предиктором СД у матери, но влияние его на плод не учитывалось [14]. В ходе HAPO было установлено, что гипергликемия связана с макросомией плода, повышенным уровнем С-пептида в сыворотке пуповинной крови и неонатальной гипогликемией [15]. Позднее было определено, что среди матерей, не получающих терапию при ГСД, на 30% повышается относительный риск перинатальной смерти, развития пороков сердечно-сосудистой системы и респираторного дистресс-синдрома новорожденных [16]. Показано, что установление диагноза ГСД увеличивает относительный риск гестационной артериальной гипертензии, многоводия, а также опасного осложнения беременности — преэклампсии [17].

Основными изученными и доказанными факторами риска развития ГСД являются: 1) выявление ГСД в предыдущих беременностях; 2) возраст матери старше 35 лет; 3) избыточная масса тела и ожирение; 4) отягощенный семейный анамнез по СД; 5) большой набор веса при беременности; 6) южно-азиатское происхождение [18]. Активно обсуждаются такие факторы риска, как выявление метаболического синдрома во время беременности, ранний возраст менархе ( $< 12$  лет), синдром поликистозных яичников в анамнезе [19]. Большой интерес вызывают генетические маркеры, отмечается повышение относительного риска развития ГСД при носительстве генотипов *KCNJ11 CC*, *PPARG CC*, *TCF7L2 (IVS4) GG* [20].

Механизм развития ГСД состоит из нескольких патогенетических звеньев, одним из которых является изменение чувствительности к инсулину, нарастающее по мере созревания плаценты [21, 22]. Этому способствуют эстроген, прогестерон, лептин, кортизол, плацентарный лактоген и плацентарный гормон роста [22].

По данным исследователей, чувствительность к инсулину может снижаться на 50–60%, при этом эндогенный синтез глюкозы печенью увеличивается на 30% [23]. У лиц, не имеющих нарушений углеводного обмена,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы адаптируются и вырабатывают большее количество инсулина, что позволяет поддерживать состояние нормогликемии. Метаболический профиль у здоровых матерей возвращается к исходным показателям в течение года после родов [24]. Но у некоторых беременных повышенная потребность в инсулине превышает функциональный резерв  $\beta$ -клеток, что проявляется гипергликемией и приводит к ГСД. Патолофизиологический аспект ГСД сложен и требует дальнейшего изучения, однако ясно, что первопричиной его является неспособность к адекватной секреции инсулина вследствие скрытой дисфункции  $\beta$ -клеток [25].

Важнейшими причинами скрытой и бессимптомной дисфункции  $\beta$ -клеток служат мутации, ассоциированные с генами MODY. Дебют MODY чаще всего является бессимптомным, отсутствуют клинические проявления гипергликемии, в связи с чем заболевание нередко бывает случайной находкой в ходе скрининга [26]. В настоящее время известно 14 подтипов MODY, в России наиболее часто встречается подтип MODY, обусловленный мутацией в гене глюкокиназы (GCK-MODY) [27].

По данным датских исследователей, у 6% женщин, беременность которых осложнялась ГСД, был диагностирован MODY [28]. Такой тип диабета можно предполагать у женщин в возрасте до 25 лет с нормальным или сниженным ИМТ и отягощенным семейным анамнезом по гипергликемии [29]. Были предложены комбинированные критерии для диагностики MODY при беременности: глюкоза плазмы крови натощак  $\geq 5,5$  ммоль/л и ИМТ до беременности  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>. Чувствительность критериев — 68%, специфичность — 96%, при тестировании 3 женщин с ГСД выявляется один случай GCK-MODY<sup>1</sup>.

Диагностика MODY во время беременности является важным аспектом в эндокринологии и акушерстве, так как тактика ведения таких пациенток отличается от тактики, применяемой в отношении типичных случаев ГСД, при которых необходимо достижение целевых показателей углеводного обмена.

Например, GCK-MODY у любых пациентов характеризуется невысокой гипергликемией натощак (6,0–7,0 ммоль/л), не требующей медикаментозной коррекции, и имеет благоприятное течение [30]. При беременности у женщин с GCK-MODY назначение инсулинотерапии рассматривается индивидуально в зависимости от уровня гликемии. В исследовании Диабетологического центра Ковлера (Чикагский университет) 56% (22/39) матерей с GCK-MODY, получавших инсулинотерапию, испытывали гипогликемию, при этом 23% (9/39) — тяжелую гипогликемию. При получении матерями с GCK-MODY инсулинотерапии у новорожденных, являвшихся носителями мутаций гена GCK, вес при рождении был статистически значимо ниже, чем при отсутствии лечения (2967 г и 3725 г соответственно,  $p = 0,005$ ) [31]. Полученные данные показывают важность молекулярно-генетической диагностики не только у матерей, но и у плодов. Если у женщины имеется GCK-MODY, вес при рождении зависит от наличия или отсутствия мутаций у плода: в случае наследования мутаций вес ниже [32]. Описано множество клинических случаев, в которых матери с GCK-MODY, беременные плодами — носителями аналогичных мутаций, не получавшие инсулинотерапию, но поддерживавшие диету с ограничением простых углеводов и достигавшие целевых показателей гликемии натощак, не имели осложнений ни в ходе беременности, ни во время родов; у их новорожденных был нормальный вес при рождении и отсутствовала неонатальная гипогликемия [33]. Такие наблюдения также подтверждают важность антенатальной диагностики генотипа плода.

Совершенно другая тактика ведения беременности применяется при диагностике HNF1A-MODY. Установлено, что у таких женщин необходимо достичь целевых значений гликемии, чтобы снизить риски неблагоприятных последствий гипергликемии [34]. Описан клинический случай многоплодной беременности, когда один плод имел аналогичную мутацию, а второй нет. Мать получала инсулинотерапию в базально-болюсном режиме, и у нее были достигнуты целевые уровни углеводного обмена, однако у плода, имевшего мутацию, диагностировалась неонатальная гипогликемия, в отличие от плода без мутации [35]. Сложность ведения беременных с HNF1A-MODY заключается в том, что производные сульфонилмочевины, применяемые для достижения целевых уровней гликемии, проникают через трансплacentарный барьер

и вызывают антенатальную гипогликемию и макросомию плода [36]. Поэтому рекомендуется или переход на инсулинотерапию в прегравидарном периоде [37], или применение минимальной дозы глибенкламида в первом триместре с иницированием инсулинотерапии во втором триместре [38]. Исследователи Чикагского университета отмечают, что у беременных с HNF1A-MODY и HNF4A-MODY с 28-й недели следует каждые 10–14 дней проводить ультразвуковую диагностику, при наличии признаков макросомии плода должен решаться вопрос о досрочном родоразрешении для профилактики тяжелой неонатальной гипогликемии [36]. В крупном исследовании, выполненном в Великобритании, определено, что мутации в гене HNF4A связаны со значительным увеличением массы тела при рождении и макросомией и являются причиной неонатальной гипогликемии, а гиперинсулинемия при рождении предполагает снижение секреции инсулина и диабет в более позднем возрасте [39].

Таким образом, диагностика HNF1A- и HNF4A-MODY очень важна для определения тактики лечения во время беременности, для прогнозирования рисков осложнений при родах, связанных с макросомией и неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев и требовать лечения [40]. Своевременная диагностика HNF1A-MODY у беременной женщины может способствовать более жесткому контролю гликемии во время беременности и отсрочить начало диабетических осложнений у ребенка, унаследовавшего тот же MODY-вариант [41].

Другие формы MODY являются более редкими, тактика ведения беременности и родов при них до конца не определена ввиду редкости данных форм. Описан клинический случай в Китае, когда у 21-летней беременной были обнаружены двурогая матка, гипергликемия и начальная стадия почечной недостаточности. В результате ультразвукового сканирования на 19-й неделе у плода были выявлены поликистоз и дисплазия правой почки. В результате молекулярно-генетического исследования матери был диагностирован HNF1B-MODY. На 32-й неделе беременности произошел разрыв околоплодных оболочек, начались преждевременные роды. Через неделю в ходе УЗИ у новорожденной обнаружили двурогую матку и отсутствие правой почки [42].

Важным вопросом является влияние мутации в гене GCK у матери и плода на формирование пороков развития плода, в том числе синдрома каудальной регрессии (СКР). СКР является одним из проявлений диабетической фетопатии; у новорожденных, подверженных гипергликемии, риск его развития в 170–200 раз выше, чем в общей популяции [43]. Описан клинический случай беременности женщины с подтвержденным GCK-MODY, плод которой также являлся носителем патогенной мутации. На 19-й неделе гестации в ходе УЗИ у плода был обнаружен III тип агенезии копчика (отсутствие крестцовых позвонков, аномалии L4, L5). МРТ плода подтвердила отсутствие крестца и копчика, позвоночный канал резко обрывался на уровне L4, нижние конечности были заметно атрофированными. Было принято решение о прерывании беременности. Признавая возможность «случайного» развития СКР, авторы отметили, что гипергликемия матери может повышать риски формирования врожденных пороков развития, в том числе СКР [44].

<sup>1</sup> Diabetes Research Department and the Centre for Molecular Genetics at the University of Exeter Medical School, Royal Devon and Exeter Hospital, UK. Guidelines For Genetic Testing In MODY. 2019. URL: <https://www.diabetesgenes.org/tests-for-diabetes-subtypes/guidelines-for-genetic-testing-in-mody/> (дата обращения — 01.11.2021).

В России также активно публикуются клинические случаи MODY во время беременности с описанием не только их выявления, но и особенностей клинического течения, тактики ведения. Так, показано, что HNF4A-MODY характеризуется материнской гипергликемией, при наследовании мутации плодом — макросомией и неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией. У плода без мутации, в случае хорошего гликемического контроля у матери, отмечаются нормальный вес при рождении и отсутствие гипогликемии [45].

Оптимальным является междисциплинарное ведение беременных с MODY, включающее наблюдение акушеров-гинекологов, эндокринологов, генетиков и педиатров. Молекулярно-генетическое исследование — дорогостоящая и сложная процедура, но появляются рекомендации относительно скрининга на MODY. Важно не только установить верный диагноз у матери, но и определить статус мутации у плода, что может влиять на лечебную тактику и исход беременности.

С развитием современных технологий стала возможна пренатальная неинвазивная диагностика с выделением ДНК плода из материнской крови [46]. Неинвазивное генотипирование плода позволяет более точно определить необходимую степень коррекции гликемии у матери, особенно при GSK-MODY [47]. Описаны случаи неинвазивного прена-

тального тестирования в семьях с неонатальным диабетом, результаты которого оказали влияние на лечебную тактику [48]. В Великобритании разработаны цифровые капельные ПЦР-тесты для вариантов GSK-MODY и HNF4A-MODY, утвержденные для анализа ДНК плода. В ходе исследования данные тесты не показали ни одного ложноположительного результата [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диагностика и профилактика гестационного сахарного диабета являются актуальной проблемой. Основные сложности, с которыми сталкиваются лечащие врачи, связаны с диагностикой MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young — диабет взрослого типа у молодых), ведением беременных с данной патологией и недостаточной доступностью генотипирования плода.

Разработка критериев для скрининга на MODY значительно облегчит работу генетических лабораторий. Важна разработка методических рекомендаций по ведению женщин с MODY во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Возможность использования неинвазивных пренатальных методов генотипирования плода повысит успешность лечения как матерей, так и новорожденных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др.; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2019; 22(151): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al.; eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. (9th edition). Diabetes mellitus. 2019; 22(151): 1–144. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM22151
2. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Winhofer-Stöckl Y. et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2019). Wien. Klin. Wochenschr. 2019; 131 (Suppl. 1): S91–102. DOI: 10.1007/s00508-018-1419-8
3. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т.; рабочая группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012; 15(4): 4–10. [Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement 'Gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care'. Diabetes mellitus. 2012; 15(4): 4–10. (in Russian)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5531
4. Eades C.E., Cameron D.M., Evans J.M.M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. Diabetes Res. Clin. Pract. 2017; 129: 173–81. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.030
5. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. Am. Fam. Physician. 2015; 91(7): 460–7.
6. Lee K.W., Ching S.M., Ramachandran V. et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 494. DOI: 10.1186/s12884-018-2131-4
7. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области). Альманах клинической медицины. 2016; 44(4): 406–13. [Drev' A.V., Shestakova T.P., Bunak I.V. Gestational diabetes mellitus (based on the results of a screening study in the Moscow region). 2016; 44(4): 406–13. (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413
8. Шевцова О.Г., Моисеева К.Е., Березкина Е.Н. и др. Некоторые результаты оценки заболеваемости гестационным сахарным диабетом. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(1): 29–34. [Shevtsova O.G., Moiseeva K.E., Berezkina E.N. et al. Some results of the assessment of morbidity of gestation diabetes mellitus. Medicine and healthcare organization. 2019; 4(1): 29–34. (in Russian)].
9. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.; 2019: 170. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Turina E.M. et al. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. М.; 2019: 170. (in Russian)].
10. Пакин В.С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(3): 204–7. [Pakin V.S. Molecular genetic aspects of gestational diabetes. Problems of Endocrinology. 2017; 63(3): 204–7. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl2017633204-207
11. Colom C., Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 24: 605–15. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.008
12. Rudland V.L., Hinchcliffe M., Pinner J. et al. Identifying Glucokinase Monogenic Diabetes in a Multiethnic Gestational Diabetes Mellitus Cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of HbA1c. Diabetes Care. 2016; 39(1): 50–2. DOI: 10.2337/dc15-1001
13. Farrar D., Simmonds M., Griffin S. et al. The identification and treatment of women with hyperglycaemia in pregnancy: an analysis of individual participant data, systematic reviews, meta-analyses and an economic evaluation. Health Technol. Assess. 2016; 20(86): 1–348. DOI: 10.3310/hta20860
14. Metzger B.E., Buchanan T.A., Coustan D.R. et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007; 30 (Suppl. 2): S251–60. DOI: 10.2337/dc07-s225
15. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N. Engl. J. Med. 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943
16. Billionnet C., Mitanhez D., Weill A. et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. Diabetologia. 2017; 60(4): 636–44.
17. Wendland E.M., Torloni M.R., Falavigna M. et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes — a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC Pregnancy Childbirth. 2012; 12: 23. DOI: 10.1186/1471-2393-12-23
18. Wang H., Leng J., Li W. et al. Sleep duration and quality, and risk of gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. Diabet. Med. 2017; 34(1): 44–50. Epub. 2016 Jun. 2. DOI: 10.1111/dme.13155



19. Zaman F., Nouhjah S., Shahbazian H. et al. Risk factors of gestational diabetes mellitus using results of a prospective population-based study in Iranian pregnant women. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(5): 721–5. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.014
20. Фролухина О.Б., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. и др. Роль генов-кандидатов как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета. Лечение и профилактика. 2019; 9(3): 39–46. [Frolukhina O.B., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. et al. The role of candidate genes as trigger factors in the development of gestational diabetes mellitus. *Treatment and prevention.* 2019; 9(3): 39–46. (in Russian)].
21. Ryan E.A., O'Sullivan M.J., Skyler J.S. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes.* 1985; 34(4): 380–9. DOI: 10.2337/diab.34.4.380
22. Catalano P.M., Tyzbir E.D., Roman N.M. et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165 (6, pt. 1): 1667–72. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90012-g
23. Catalano P.M. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2014; 31(3): 273–81. DOI: 10.1111/dme.12381
24. Berggren E.K., Presley L., Amini S.B. et al. Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia.* 2015; 58(7): 1561–8. DOI: 10.1007/s00125-015-3604-x
25. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение». 2019; 10(II): 86–91. [Demidova T.Yu., Ushanova F.O. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. *Russian Medical Journal.* 2019; 10(II): 86–92. (in Russian)].
26. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В. и др. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26 (4, вып. 2): 45–9. [Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Mustafina C.V. et al. The role of MODY-diabetes in the structure of the incidence of diabetes mellitus among young patients. *Siberian Medical Journal.* 2011; 26 (4, issue 2): 45–9. (in Russian)].
27. Ivanoshchuk D.E., Shakhtshneider E.V., Rymar O.D. et al. The Mutation Spectrum of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)-Associated Genes among Western Siberia Patients. *J. Pers. Med.* 2021; 11(1): 57. DOI: 10.3390/jpm11010057
28. Gjesing A.P., Rui G., Lauenborg J. et al. High Prevalence of Diabetes-Predisposing Variants in MODY Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(6): 681–90. DOI: 10.1210/je.2017-00040
29. Urbanová J., Brunerová L., Nunes M. et al. Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes: a clinician's guide. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 302(2): 305–14. DOI: 10.1007/s00404-020-05626-y
30. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(13): 971–80. DOI: 10.1056/NEJMra002168
31. Dickens L.T., Letourneau L.R., Sanyoura M. et al. Management and pregnancy outcomes of women with GCK-MODY enrolled in the US Monogenic Diabetes Registry. *Acta Diabetol.* 2019; 56(4): 405–11. Epub. 2018 Dec. 11. DOI: 10.1007/s00592-018-1267-z
32. Spyer G., Macleod K.M., Shepherd M. et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet. Med.* 2009; 26(1): 14–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02622.x
33. Monsonego S., Clark H., Karovitch A. et al. Management and Outcomes of Maturity-Onset Diabetes of the Young in Pregnancy. *Can. J. Diabetes.* 2019; 43(8): 647–54. DOI: 10.1016/j.cjcd.2019.07.004
34. Bacon S., Schmid J., McCarthy A. et al. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(2): 236.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.037
35. Bitterman O., Tafusco D., Torcia F. et al. A dizygotic twin pregnancy in a MODY 3-affected woman. *Acta Diabetol.* 2016; 53(5): 849–52. DOI: 10.1007/s00592-016-0848-y
36. Dickens L.T., Naylor R.N. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr. Diab. Rep.* 2018; 18(3): 12. DOI: 10.1007/s11892-018-0982-8
37. Gonzalez C.D., Perkins V.I., de Lima A.A. et al. Pregnancy Complicated by the Most Frequent Forms of Maturity Onset Diabetes of the Young: A Narrative Review on Its Pharmacological Implications. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2021; 16(3): 228–34. DOI: 10.2174/1574884715666200910160007
38. Shepherd M., Brook A.J., Chakera A.J. et al. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer. *Diabet. Med.* 2017; 34(10): 1332–9. DOI: 10.1111/dme.13388
39. Pearson E.R., Boj S.F., Steele A.M. et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007; 4(4): e118. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040118
40. Colclough K., Bellanne-Chantelot C., Saint-Martin C. et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum. Mutat.* 2013; 34(5): 669–85. DOI: 10.1002/humu.22279
41. Kleinberger J.W., Maloney K.A., Pollin T.I. The Genetic Architecture of Diabetes in Pregnancy: Implications for Clinical Practice. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(13): 1319–26. DOI: 10.1055/s-0036-1592078
42. Mikusheva A., McKenzie E., Mekhail A. 21-Year-Old Pregnant Woman with MODY-5 Diabetes. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2017; 2017: 6431531. DOI: 10.1155/2017/6431531
43. Bell R., Glimianaia S.V., Tennant P.W. et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012 Feb. 8. Epub. ahead of print. DOI: 10.1007/s00125-012-2455-y
44. Taylor R.A.M., Mackie A., Mogra R. et al. Caudal regression syndrome in a fetus of a glucokinase-maturity-onset diabetes of the young pregnancy. *Diabet. Med.* 2019; 36(2): 252–5. DOI: 10.1111/dme.13844
45. Зубкова Н.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. и др. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных. Сахарный диабет. 2019; 22(3): 274–80. [Zubkova N.A., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. et al. Mutations in transcription factor as rare causes of diabetes in pregnancy. *Diabetes Mellitus.* 2019; 22(3): 274–80. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM9945
46. Ferres M.A., Hui L., Bianchi D.W. Antenatal noninvasive DNA testing: clinical experience and impact. *Am. J. Perinatol.* 2014; 31(7): 577–82. DOI: 10.1055/s-0034-1371706
47. Rudland V.L. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1081–9. DOI: 10.2147/DMSO.S186610
48. De Franco E., Caswell R., Houghton J.A.L. et al. Analysis of cell-free fetal DNA for non-invasive prenatal diagnosis in a family with neonatal diabetes. *Diabet. Med.* 2017; 34(4): 582–5. Epub. 2016 Jul. 31. DOI: 10.1111/dme.13180
49. Hughes A.E., Nodzinski M., Beaumont R.N. et al. Fetal Genotype and Maternal Glucose Have Independent and Additive Effects on Birth Weight. *Diabetes.* 2018; 67(5): 1024–9. DOI: 10.2337/db17-1188 

Поступила / Received: 25.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 15.09.2021

# Особенности нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** эхоплеркардиографическое определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом (МВ).

**Дизайн:** исследование по принципу «случай — контроль».

**Материалы и методы.** У 48 взрослых больных МВ (19 мужчин и 29 женщин), преимущественно среднетяжелого течения, в возрасте 15–39 лет (средний возраст —  $28 \pm 1,1$  года) с помощью ультразвуковых методов исследования оценивали функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики. Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст —  $27 \pm 2,7$  года). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня давления в легочной артерии (ЛА) и наличия клинических признаков недостаточности правого желудочка (ПЖ): группу 1 составили 18 больных с систолическим давлением в ЛА (СДЛА) ниже 30 мм рт. ст. (нормальным) без клинических признаков недостаточности ПЖ; в группу 2 вошли 11 пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) в покое (СДЛА выше 30 мм рт. ст.) без признаков недостаточности правых отделов сердца; группа 3 включала 19 больных с ЛГ и признаками недостаточности ПЖ.

**Результаты.** Развитие гипертрофии и недостаточности ПЖ у больных МВ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА, когда систолическое давление в ней не превышает 40–50 мм рт. ст., гипертрофия и дилатация нередко отмечались одновременно. По мере нарастания расстройств диастолической функции ПЖ у больных МВ увеличивалась сократительная активность правого предсердия одновременно с понижением отношения Е/А.

**Заключение.** У больных МВ нарушения диастолической функции правых отделов сердца зачастую предшествуют расстройствам систолической функции, что проявляется в изменении соотношения различных фаз наполнения ПЖ. В условиях нарушения диастолической функции ПЖ происходит усиление сократительной способности правого предсердия, которая снижается лишь в фазе выраженной декомпенсации хронического легочного сердца и способствует ухудшению прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, эхокардиография, доплеркардиография, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, диастолическая функция.

**Вклад авторов:** Титова О.Н. — разработка концепции и дизайна статьи, проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Кузубова Н.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, редактирование текста; Александров А.Л. — участие в разработке концепции, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста рукописи; Перлей В.Е. — организация и обеспечение основных этапов обследования, сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Гичкин А.Ю. — сбор клинического материала, создание базы данных, обработка, статистический анализ и интерпретация данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю. Особенности нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом. Докт.Ру. 2021; 20(11): 73–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-73-76

## Disturbances of Cardiopulmonary Circulatory Dynamics in Patients with Cystic Fibrosis

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, A.L. Alexandrov, V.E. Perley, A.Yu. Gichkin

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

## ABSTRACT

**Study Objective:** To use echodoplercardiography to identify the functional cardiopulmonary circulatory dynamics in patients with cystic fibrosis (CF).

**Study Design:** Case control study.

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., доцент, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 4801-4985. <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>. E-mail: [titova-on@mail.ru](mailto:titova-on@mail.ru)

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 4461-0180. <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>. E-mail: [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

Александров Альберт Леонидович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 2670-7146. <https://orcid.org/0000-0002-9246-5256>. E-mail: [dissovsbpgmu02@mail.ru](mailto:dissovsbpgmu02@mail.ru)  
(Окончание на с. 74.)



**Materials and Methods.** 48 adult patients with moderately to severely CF (19 male and 29 female patient aged 15–39 years old (mean age:  $28 \pm 1.1$  years old) underwent ultrasound examination to identify their functional cardiopulmonary circulatory dynamics. The control group included 17 apparently healthy subjects aged 18 to 35 years old (mean age:  $27 \pm 2.7$  years old). Patients were divided into two groups depending on the pulmonary artery (PA) pressure and presence of clinical signs of right ventricle (RV) failure: group 1 included 18 patients with systolic pressure in their PA of below 30 mm Hg (normal value) without any clinical signs of RV failure; group 2 included 11 patients with pulmonary hypertension (PH) at rest (systolic pressure in PA: above 30 mm Hg) without any signs of failure in their right heart; group 3 comprised 19 patients with PH and signs of RV failure.

**Study Results.** RV hypertrophy and failure in patients with CF can be seen at relatively low pulmonary artery pressure, where systolic pressure is below 40–50 mm Hg; in many cases hypertrophy and dilatation were simultaneous. With aggravation of diastolic disorders in RV, patients with CF had increased contractive activity in their right atrium together with reduced E/A ratio.

**Conclusion.** In patients with CF, impaired diastolic function of the right heart often precedes systolic function disturbances, and the ratio of RV filling phases changes. Impaired RV diastolic function causes an increase in the contractive activity of right atrium, which reduces only at marked decompensation of the chronic pulmonary heart and contributes to a poor disease prognosis.

**Keywords:** cystic fibrosis, echocardiography, dopplercardiometry, pulmonary hypertension, right ventricular failure, diastolic function.

**Contributions:** Titova, O.N. — study concept and design, review of critically important material, final approval of the manuscript for publication; Kuzubova, N.A. — study design, review of critically important material, text editing; Alexandrov, A.L. — participation in study concept, review of thematic publications, data analysis and interpretation, text of the article; Perley, V.E. — organisation and arrangements for key stages of examination, clinical material collection, review of thematic publications, text of the article; Gichkin, A.Yu. — clinical material collection, database generation, statistical analysis and data interpretation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Titova O.N., Kuzubova N.A., Alexandrov A.L., Perley V.E., Gichkin A.Yu. Disturbances of Cardiopulmonary Circulatory Dynamics in Patients with Cystic Fibrosis. *Doctor.Ru.* 2021; 20(11): 73–76. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-73-76

## ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование дыхательной недостаточности и сопутствующая гипоксия у больных муковисцидозом (МВ) в 70% случаев сочетаются с выраженными нарушениями легочно-сердечной гемодинамики вплоть до развития хронического легочного сердца [1–3]. В качестве одной из основных причин формирования недостаточности правого желудочка (ПЖ) у больных МВ многие авторы называют легочную гипертензию (ЛГ), приводящую к перегрузке правых отделов сердца, однако возможные конкретные механизмы декомпенсации ПЖ остаются дискуSSIONными, особенно в тех случаях, когда давление в легочной артерии (ЛА) лишь незначительно повышено [4, 5].

Следует заметить, что диагностика недостаточности кровообращения у больных с патологией легких является непростой задачей, особенно на ранних этапах заболевания, так как часто гемодинамические нарушения маскируются сопутствующей дыхательной недостаточностью. В связи с этим наиболее перспективными методами исследования легочно-сердечной гемодинамики у данных больных представляются ультразвуковые — ЭхоКГ и доплеркардиография (ДКГ), предоставляющие уникальную возможность прижизненного определения размеров полостей сердца, сократительной способности и толщины миокарда, анализа внутрисердечного кровотока.

**Целью настоящего исследования** было эхокардиографическое (ЭхоДКГ) определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных МВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в НИИ пульмонологии (директор — д. м. н., профессор О.Н. Титова) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

имени академика И.П. Павлова (ректор — академик РАН С.Ф. Багненко) в 2015–2019 гг. Все пациенты подписывали информированное согласие на исследование.

Нами обследованы 48 больных смешанной формой МВ (19 мужчин и 29 женщин), преимущественно среднетяжелого течения, в возрасте 15–39 лет (средний возраст —  $28 \pm 1,1$  года). Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст —  $27 \pm 2,7$  года).

ЭхоДКГ исследование легочно-сердечной гемодинамики проводили в положении лежа на левом боку при спонтанном дыхании из парастернального, апикального и субкостального акустических доступов на ультразвуковой диагностической системе Vivid 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного датчика, несущая частота — 4 МГц.

По ЭхоКГ в одно- и двухмерном режимах рассчитывали следующие показатели, характеризующие функциональное состояние правых отделов сердца: конечно-систолический и конечно-диастолический (КДР) размеры ПЖ, толщину миокарда передней стенки ПЖ в систолу и диастолу, скорости сокращения и расслабления миокарда ПЖ, фракцию систолического утолщения миокарда передней стенки ПЖ, фракцию систолического уменьшения площади правого предсердия, систолическое давление в ЛА (СДЛА) по градиенту трикуспидальной регургитации. Для определения систолической функции ПЖ рассчитывали амплитуду движения кольца трикуспидального клапана (АТК).

При оценке диастолической функции ПЖ по спектрограммам транстрикуспидального кровотока рассчитывали следующие ДКГ-показатели: максимальную скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ПЖ (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего диастолического

Перлей Виталий Евгеньевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 7596-2494. <https://orcid.org/0000-0001-6292-3888>. E-mail: viper1956@mail.ru

Гичкин Алексей Юрьевич — к. м. н., врач функциональной диагностики Научно-исследовательского института хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 2981-8473. <https://orcid.org/0000-0003-1127-0041>. E-mail: gich59@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 73.)

наполнения ПЖ (А), отношение максимальных скоростей (Е/А), время замедления (Т зам.) кровотока в раннюю диастолу. Использование тканевой доплерографии позволяло рассчитать соответствующие скорости движения кольца трикуспидального клапана ( $e^{\prime}/a^{\prime}$ ), а также соотношение  $E/e^{\prime}$  ПЖ.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня давления в ЛА и наличия клинических признаков недостаточности ПЖ: группу 1 составили 18 больных с СДЛА ниже 30 мм рт. ст. (нормальным) без клинических признаков недостаточности ПЖ; в группу 2 вошли 11 пациентов с ЛГ в покое (СДЛА выше 30 мм рт. ст.) без признаков недостаточности правых отделов сердца; группа 3 включала 19 больных с ЛГ и признаками недостаточности ПЖ.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета Statistica for Windows 6.0. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и ошибки средней проведено с помощью методов описательной статистики при нормальном распределении. Различия между средними величинами по группам считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены ЭхоКГ- и ДКГ-показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с МВ и в контрольной группе. У больных МВ без клинических признаков недо-

статочности ПЖ с нормальным уровнем давления в ЛА (группа 1) не было изменений определявшихся показателей гемодинамики по сравнению с параметрами контрольной группы.

У больных МВ с ЛГ, но без признаков недостаточности ПЖ (группа 2) были отмечены лишь нерезкие нарушения диастолической функции миокарда ПЖ, несмотря на повышенное СДЛА (до  $36,3 \pm 1,70$  мм рт. ст.) и небольшую (начальную) гипертрофию миокарда ПЖ (до  $0,43 \pm 0,04$  см). Так, КДР ПЖ в группе 2 составил  $2,96 \pm 0,09$  см против  $2,64 \pm 0,07$  см в группе 1 ( $p > 0,05$ ), приближаясь к верхней границе нормальных значений у здоровых лиц. Появление диастолической дисфункции миокарда в этой группе пациентов выразилось как в статистически значимом снижении отношения  $E/A$  ПЖ, так и в увеличении соотношения  $E/e^{\prime}$  ПЖ по сравнению с показателями группы 1 (в обоих случаях  $p < 0,01$ ).

Наиболее выраженные изменения систолической и диастолической функции ПЖ выявили у больных МВ с признаками недостаточности ПЖ при наличии ЛГ (группа 3), у них зарегистрированы статистически значимые отличия всех изучавшихся гемодинамических показателей от контрольных значений.

Так, в группе 3 отмечалась значительная дилатация правых отделов сердца: КДР ПЖ был увеличен до  $3,61 \pm 0,09$  см против  $2,52 \pm 0,08$  см в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). У больных с ЛГ наблюдалась также отчетливая гипертрофия миокарда ПЖ, значимо снижались фракция систолического утолщения

Таблица / Table

### Ультразвуковые показатели правых отделов сердца у больных муковисцидозом и у здоровых лиц, $M \pm m$

Ultrasound results: right heart in patients with cystic fibrosis and in healthy subjects,  $M \pm m$

Показатели гемодинамики / Circulatory dynamics	Контрольная группа / Control group	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Группа 3 / Group 3
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. / Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg	$23,7 \pm 1,04$	$24,3 \pm 0,63$	$36,30 \pm 1,70^{*, **}$	$47,10 \pm 1,82^{*, **}$
Конечно-диастолический размер правого желудочка (ПЖ), см / Right ventricular chamber dimension at end diastole, cm	$2,52 \pm 0,08$	$2,64 \pm 0,07$	$2,96 \pm 0,09$	$3,61 \pm 0,09^{*, **}$
Толщина миокарда передней стенки ПЖ в диастолу, см / RV anterior wall myocardium thickness at diastole, cm	$0,29 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,04^{*, **}$	$0,49 \pm 0,04^{*, **}$
Фракция систолического утолщения миокарда передней стенки ПЖ / Systolic thickening fraction of RV anterior wall myocardium	$0,58 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,05$	$0,19 \pm 0,01^{*, **}$
Амплитуда движения кольца трикуспидального клапана, см / Tricuspid valve movement amplitude, cm	$2,1 \pm 0,09$	$1,9 \pm 0,11$	$2,2 \pm 0,13$	$1,3 \pm 0,08^{*, **}$
$E/A$ ПЖ / RV $E/A$	$1,25 \pm 0,07$	$1,18 \pm 0,04$	$0,95 \pm 0,05^*$	$0,64 \pm 0,06^{*, **}$
$E/e^{\prime}$ ПЖ / RV $E/e^{\prime}$	$4,6 \pm 1,07$	$4,7 \pm 1,11$	$5,7 \pm 1,13^*$	$7,8 \pm 1,17^{*, **}$
Время замедления кровотока в раннюю диастолу, мс / Deceleration time at early diastole, ms	$142 \pm 9$	$134 \pm 7$	$122 \pm 8^*$	$98 \pm 6^{*, **, ***}$
Фракция систолического уменьшения площади правого предсердия / Fraction of systolic reduction in right atrium area	$0,24 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,03^{*, **, ***}$

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

\*\* Отличия от группы 1 статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

\*\*\* Отличия от группы 2 статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

\* Differences vs control group are statistically significant ( $p < 0.01$ ).

\*\* Differences vs group 1 are statistically significant ( $p < 0.01$ ).

\*\*\* Differences vs group 2 are statistically significant ( $p < 0.01$ ).

миокарда передней стенки ПЖ и АТК ( $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой).

Нарушение диастолической функции ПЖ у больных МВ с клиническими признаками недостаточности ПЖ прежде всего характеризовалось выраженным снижением отношения пиковых скоростей в фазу диастолического наполнения ПЖ (Е/А) и повышением соотношения Е/е` ПЖ (в обоих случаях  $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой). У больных МВ в группе 3 также существенно нарушались временные характеристики раннего диастолического наполнения ПЖ. Например, обнаружено значительное увеличение Т зам. у больных МВ в группе 3 по сравнению с показателями как контрольной группы, так и в других группах больных МВ (во всех случаях  $p < 0,01$ ). Показатель фракции систолического уменьшения площади правого предсердия у больных МВ с недостаточностью ПЖ тоже был значимо больше, чем во всех остальных группах ( $p < 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют согласиться с мнением о сравнительно большей уязвимости процесса расслабления миокарда для неблагоприятных воздействий по сравнению с систолой желудочков [6, 7]. Об этом свидетельствуют выявленные нарушения со стороны показателей диастолической функции ПЖ у больных с ЛГ, но без клинических признаков недостаточности ПЖ. Отмеченное снижение скорости замедления кровотока в раннюю диастолу у больных МВ может быть напрямую связано с нарушением расслабления миокарда и, соответственно, с замедлением снижения давления в ПЖ.

Изменение соотношения амплитуд пиковых скоростей диастолического наполнения Е/А отражает состояние жесткости и растяжимости миокарда, влияющее преимущественно на процесс пассивного наполнения желудочка. В свою очередь, изменение временных показателей в фазу раннего диастолического наполнения желудочка характеризует процесс активного расслабления, когда часть притока крови осуществляется за счет присасывающего действия миокарда. В качестве возможных причин нарушения релаксации, увеличения жесткости стенок желудочка можно назвать неблагоприятное воздействие на миокард разнообразных факторов: хронической гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза, а также длительной интоксикации у больных МВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ziegler B., Perin C., Casarotto F.C. et al. Pulmonary hypertension as estimated by Doppler echocardiography in adolescent and adult patients with cystic fibrosis and their relationship with clinical, lung function and sleep findings. *Clin. Respir. J.* 2018; 12(2): 754–61. DOI: 10.1111/crj.12590
- Tonelli A.R., Fernandez-Bussy S., Lodhi S. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J. Heart. Lung Transplant.* 2010; 29(8): 865–72. DOI: 10.1016/j.healun.2010.04.006
- Podolska E., Pogorzelski A., Woś H. Echocardiographic assessment of cor pulmonale in patients with cystic fibrosis. *Wiad. Lek.* 2006; 59(3–4): 208–13.
- Burghuber O.C., Salzer-Muhar U., Bergmann H. et al. Right ventricular performance and pulmonary haemodynamics in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1988; 148(3): 187–92. DOI: 10.1007/BF00441398
- Belle-van Meerkerk G., Cramer M.J., Kwakkel-van Erp J.M. et al. Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic fibrosis patients. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32(6): 609–14. DOI: 10.1016/j.healun.2013.03.006

Можно согласиться с мнением ряда авторов, считающих, что нарушения функционального состояния ПЖ связаны с выраженностью артериальной гипоксемии и гиперкапнии, характером и длительностью инфекционно-токсических и аутоиммунных воздействий на миокард, а также не столько непосредственно с уровнем давления в малом круге кровообращения, сколько со сложными влияниями на миокард и в целом на сердечно-сосудистую систему разнообразных факторов, в том числе нарушений кислотно-основного равновесия и электролитного состава крови, повышенного выброса в кровь биологически активных веществ, гормонов, продуктов воспаления из патологического очага [8–12].

Нормальной компенсаторной реакцией на возрастание постнагрузки на ПЖ являлась тенденция к увеличению некоторых фракционных и скоростных показателей миокарда, сохранности АТК.

Результаты проведенного исследования показывают, что развитие гипертрофии и недостаточности ПЖ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА и при СДЛА, не превышающем 40–50 мм рт. ст., гипертрофия и дилатация нередко отмечались одновременно.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что правое предсердие до какой-то степени способно компенсировать нарушения функции ПЖ, так, по мере нарастания расстройств диастолической функции ПЖ у больных МВ отмечался рост сократительной активности правого предсердия одновременно с понижением отношения Е/А.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных муковисцидозом (МВ) нарушения диастолической функции правых отделов сердца предшествуют расстройствам систолической функции, что проявляется в изменении соотношения различных фаз наполнения правого желудочка (ПЖ).

В условиях нарушения диастолической функции ПЖ происходит усиление сократительной способности правого предсердия, которая снижается лишь в фазе выраженной декомпенсации хронического легочного сердца.

Своевременное проведение в полном объеме необходимой терапии и мониторинг состояния больных МВ позволяют замедлить формирование необратимых нарушений легочно-сердечной гемодинамики, что будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

- Mocan M., MocanHognogi L.D., Anton F.P. et al. Biomarkers of inflammation in left ventricular diastolic dysfunction. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 7583690. DOI: 10.1155/2019/7583690
- Wan S.H., Vogel M.W., Chen H.H.J. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(5): 407–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.063
- Badano L.P., Ghingina C., Easaw J. et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11(1): 27–37. DOI: 10.1093/ejehocord/jep152
- Güder G., Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz.* 2019; 44(6): 502–8. DOI: 10.1007/s00059-019-4814-7
- Vonk Noordegraaf A., Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20(122): 243–53. DOI: 10.1183/09059180.00006511
- Giacchi V., Rotolo N., Amato B. et al. Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(10): 1002–10. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.03.006
- Bright-Thomas R.J., Ray S.G., Webb A.K. Pulmonary artery pressure in cystic fibrosis adults: characteristics, clinical correlates and long-term follow-up. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11(6): 532–8. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.012

Поступила / Received: 17.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.06.2021

# Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой

Н.В. Шарова<sup>1</sup>, Д.В. Черкашин<sup>1</sup>, Р.Г. Макиев<sup>1</sup>, В.Н. Горюцкий<sup>2</sup>, А.В. Потехина<sup>3</sup>, И.Е. Сухорослова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия,

г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** показать особенности одышки, трудности диагностики и функциональный вклад пареза диафрагмы (ПД) герпетической (*Herpes zoster*, вирус простого герпеса) и посттравматической этиологии в развитие респираторных нарушений у пациента с бронхиальной астмой (БА).

**Основные положения.** Описаны особенности одышки при развитии ПД у пациента с БА. Функциональный вклад ПД определялся спирометрическими данными: снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ более чем на 35% при переходе в горизонтальное положение. Сочетанный генез ПД обусловил неполное восстановление функции диафрагмального нерва за время наблюдения.

**Заключение.** При неясном генезе диспноэ терапевт должен проявлять настороженность в отношении дисфункции диафрагмы. В диагностике ПД ведущая роль принадлежит рентгенологическим, ультразвуковым и функциональным методам исследования.

**Ключевые слова:** одышка, парез диафрагмы, бронхиальная астма, опоясывающий лишай.

**Вклад авторов:** Шарова Н.В., Потехина А.В., Сухорослова И.Е. — обзор публикаций по теме статьи, обследование и лечение пациента, написание текста; Черкашин Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н., Потехина А.В., Сухорослова И.Е. Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 77–81. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-77-81

## Dyspnoea in General Medicine: Diaphragm Paresis in a Patient with Bronchial Asthma

N.V. Sharova<sup>1</sup>, D.V. Cherkashin<sup>1</sup>, R.G. Makiev<sup>1</sup>, V.N. Goryutskiy<sup>2</sup>, A.V. Potekhina<sup>3</sup>, I.E. Sukhoroslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 47 Zagorodnyy Prosp., St. Petersburg, Russian Federation 198013

<sup>2</sup> Chief Army Medical Directorate at the Ministry of Defence of the Russian Federation; 43 Znamenka Str., Moscow, Russian Federation 119160

<sup>3</sup> National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** To demonstrate peculiar properties of dyspnoea, challenges with diagnosis and functional contribution of herpetic (*Herpes zoster*) and post-traumatic diaphragm paresis (DP) to respiratory disorders in a patient with bronchial asthma (BA).

Шарова Наталья Викторовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, доцент. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5591-9782. <https://orcid.org/0000-0002-0120-0632>. E-mail: natali.sharova2014@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Викторович — д. м. н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, заслуженный врач РФ. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin\_dmitr@mail.ru

Макиев Руслан Гайзович — д. м. н., заместитель начальника филиала по учебной и научной работе ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 107392, Россия, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: toro5555@yandex.ru

Горюцкий Виталий Николаевич — к. м. н., начальник группы 3-го отдела 3-го управления Главного военно-медицинского управления Минобороны России. 119160, Россия, г. Москва, ул. Знаменка, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 6401-6116. <https://orcid.org/0000-0001-5119-2397>. E-mail: gorvis@mail.ru

Потехина Александра Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 192552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 1265-1507. <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>. E-mail: potekhina@gmail.com

Сухорослова Ирина Евгеньевна — врач-рентгенолог клиники военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. E-mail: suhoroslova.irina.2016@gmail.com



**Key Points.** We described peculiar properties of dyspnoea in DP in a patient with BA. Functional contribution from DP was measured using spirometric methods: reduction in lung capacity and forced vital capacity by more than 35% when the patient body position became horizontal. Combined DP genesis caused incomplete recovery of phrenic nerve during follow-up.

**Conclusion.** In unspecified dyspnoea, a GP should be vigilant and should check diaphragm function. In diagnosis of DP, X-ray, ultrasound and functional examinations are of utmost importance.

**Keywords:** dyspnoea, diaphragm paresis, bronchial asthma, shingles.

**Contributions:** Sharova, N.V., Potekhina, A.V., Sukhoroslova, I.E. — review of thematic publications, patient examination and management, text of the article; Cherkashin, D.V. — review of thematic publications, text of the article, approval of the manuscript for publication; Makiev, R.G., Goryutskiy, V.N. — review of thematic publications, text of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Sharova N.V., Cherkashin D.V., Makiev R.G., Goryutskiy V.N., Potekhina A.V., Sukhoroslova I.E. Dyspnoea in General Medicine: Diaphragm Paresis in a Patient with Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 77–81. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-77-81

Актуальность одышки (диспноэ) в клинической практике определяется прежде всего большой распространенностью этой жалобы. Одышка имеет место в 25% случаев обращения к врачу первичного звена и у каждого второго пациента, обратившегося за неотложной помощью или госпитализированного в стационар [1–3]. В 75% случаев одышка бывает обусловлена заболеваниями сердца и сосудов [4]. Другие причины диспноэ крайне разнообразны и нередко сочетаются друг с другом [5].

По мнению английских клиницистов F.D. McCool и G.E. Tzelepis, дисфункция диафрагмы является «недооцененной причиной диспноэ» [6]. В отделениях интенсивной терапии хирургических стационаров дисфункция диафрагмы встречается с частотой 60–80% [7], в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств — 20,7% [8], а среди умерших пациентов палат интенсивной терапии она бывает констатирована в 49% случаев [9]. Сведения о распространенности дисфункции диафрагмы как причины одышки в практике терапевта в литературе отсутствуют.

Описание одышки больными многообразно: пациенты могут предъявлять жалобы на «неудовлетворенность вдохом», «позыв к дыханию», «нехватку воздуха» и другие ощущения. Задача врача — выявить признаки возможного развития дисфункции диафрагмы [10].

Диафрагма является основной дыхательной мышцей, поэтому ключевой жалобой при ее поражении является одышка [11, 12]. Дисфункция может распространяться на одну половину или на всю диафрагму, а степень нарушения колеблется от частичной утраты до полного исчезновения ее функции.

Односторонний парез диафрагмы чаще протекает бессимптомно и во многих случаях выявляется случайно при рентгеновском исследовании, но он может также вести к диспноэ при физическом напряжении, переходе в горизонтальное положение, погружении в воду выше уровня пояса. В отличие от ортопноэ, характерного для сердечной недостаточности, диспноэ при диафрагмальной дисфункции возникает сразу при принятии пациентом горизонтального положения (погружении в воду). При одностороннем парезе диафрагмы отсутствуют признаки торакоабдоминального парадокса, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составляет не менее 70% и уменьшается в положении лежа на 10–30% от исходного значения. Рентгенография грудной клетки в сочетании с результатами КТ выявляет односторонний парез диафрагмы в 90% случаев [13]. В ходе рентгеновского и ультразвукового исследования обнаруживается одностороннее высокое стояние купола диафрагмы без ее утолщения на вдохе, sniff-тест положительный [14].

Комбинация слабости диафрагмы и любого процесса, увеличивающего работу дыхания (в том числе бронхиальной обструкции), может повышать способность к сокращению диафрагмы даже при одностороннем поражении и усиливать ощущение одышки. В таких случаях значимым для выявления функционального вклада пареза диафрагмы является снижение ЖЕЛ при переходе в горизонтальное положение более чем на 35%.

Патология диафрагмы может развиваться в результате дефекта любого участка нейромышечной оси: спинного мозга (С3–5–6) — диафрагмального нерва — нейромышечного соединения — диафрагмы [15]. Дисфункция диафрагмы может быть неврологической, миопатической и идиопатической. Разграничить эти варианты помогает электромиография.

Среди множественных неврологических причин дисфункции диафрагмы указывают в том числе на дисфункцию диафрагмального нерва, развивающуюся при манипуляции на шейном отделе позвоночника, инфекциях (полиомиелите, COVID-19, *Herpes zoster* [16–18]). Первый случай развития дисфункции диафрагмы на фоне *Herpes zoster* был описан в 1949 г. S.L. Halpern и A.H. Covner [17]. К настоящему времени в англоязычной литературе зарегистрировано около 40 подобных наблюдений [19–21]<sup>1</sup>.

**Цель статьи:** представить клинический случай развития правостороннего пареза купола диафрагмы сочетанной герпетической (*Herpes zoster*, вирус простого герпеса) и посттравматической этиологии у пациента с бронхиальной астмой, демонстрирующий особенности одышки, трудности диагностики и функциональный вклад пареза диафрагмы в развитие респираторных нарушений при наличии исходных обструктивных изменений.

В отечественной литературе мы не встретили подобного описания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной К., 66 лет, пенсионер Министерства обороны, 20 сентября 2019 г. обратился к участковому терапевту с жалобой на «нехватку воздуха». Терапевт выявил одышку инспираторного характера, хронологически связанную с появлением признаков опоясывающего лишая и манипуляциями на позвоночнике. Одышка возникла при быстрой ходьбе, плавании, переходе в горизонтальное положение, не купировалась нитропрепаратами и бронходилататорами, уменьшалась в покое.

Наследственность не отягощена, не курит. Флюорография органов грудной клетки от января 2019 г. — без патологии. 20 лет страдает ринитом, отмечалась аллергическая кожная реакция на рентгеновский контраст. В 2013 г. во время ОРВИ

<sup>1</sup> *Herpes zoster as a rare cause of unilateral diaphragmatic paralysis. Hospital Medicine. 2015; March 29 – April 1. Abstract 559. <https://shabstracts.org/abstract/herpes-zoster-as-a-rare-cause-of-unilateral-diaphragmatic-paralysis/> (дата обращения — 01.11.2021).*

впервые возникло ощущение затрудненного дыхания, была диагностирована бронхиальная астма. Причинно-значимые аллергены не выявлены. В последующем с частотой 2–3 раза в год на фоне ОРВИ наблюдались кратковременные периоды затрудненного дыхания, которые купировались ингаляцией  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия.

В начале сентября 2019 г. больной перенес ОРВИ и *Herpes zoster*, протекавшие с субфебрильной температурой, умеренными катаральными симптомами, появлением на 7-й день везикулезной сыпи в области правой половины шеи. Сыпь прошла все стадии, характерные для *Herpes zoster*: везикулы, пустулизацию, образование корок и полное заживление. С этого времени появились интенсивные боли и парестезии в мышцах правой половины шеи и плеча, не поддававшиеся лечению анальгетиками. В связи с ними остеопат выполнил точечный массаж в области правого шейного сплетения, который сопровождался резкой болью и образованием гематом. В течение последующих двух недель интенсивность боли снизилась, однако появилась одышка, возникавшая сначала во время плавания, при принятии горизонтального положения, а затем и при бытовых нагрузках и прекращавшаяся в покое.

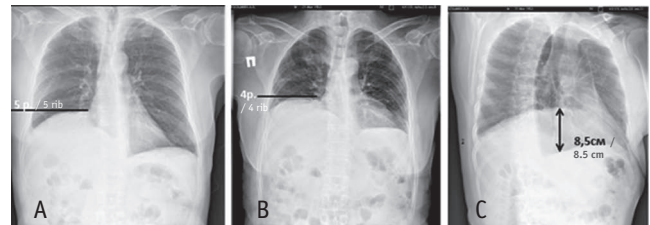
При нарастании одышки больной обратился в стационар: обследование было начато в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии (г. Москва) и продолжено в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург).

**Результаты обследования от 19.10.2019.** Общее состояние больного удовлетворительное. ИМТ — 23 кг/м<sup>2</sup>, скелетная мускулатура развита, как у спортсмена, сила мышц достаточная. Болезненность остистых отростков шейных и II–III грудных позвонков. На коже правой половины шеи герпетические высыпания в виде подсыхающих корочек (*Herpes zoster*) на уровне С4–5. ЧДД — 18 в минуту. Грудная клетка активно и симметрично участвует в акте дыхания. При перкуссии определяется ясный перкуторный звук, в положении стоя нижняя граница правого легкого по средней подмышечной области на V ребре, подвижность легкого — 3 см. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах справа, хрипов нет. Торакоабдоминальный парадокс отсутствует. Сатурация при дыхании воздухом — 95%, после теста с 6-минутной ходьбой (450 м) — 98%.

Клинический анализ крови — без особенностей. В биохимическом анализе крови: АЛТ, АСТ, КФК, СРБ — норма, IgE общий — 59 МЕ/мл, натрийуретический пептид В-типа — 27,9 пг/мл, Д-димер — 0,59 мкг/мл. ЭКГ: синусовая аритмия с ЧСС 93 уд/мин, единичные желудочковые экстрасистолы, диффузные изменения миокарда. ЭхоКГ: размеры камер сердца не изменены, общая и локальная сократимость миокарда не нарушена, систолическое давление в легочной артерии — 20 мм рт. ст. Стресс-ЭхоКГ: признаков коронарной недостаточности не выявлено, толерантность к физической нагрузке средняя, реакция артериального давления на нагрузку адекватная. Спирометрия: достигнута субмаксимальная ЧСС, пиковое потребление кислорода ( $\dot{V}O_2$  peak) — 14,2 (55% от исходного), вентиляционный эквивалент по углекислому газу ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) — 29. Рентгенография (рентгеноскопия с видеозаписью): расположение правого купола диафрагмы стоя на уровне V ребра, лежа — IV ребра, подвижность диафрагмы значительно ограничена (рис. 1). Sniff-тест положительный.

В ходе мультиспиральной КТ определялось появление правого купола диафрагмы от IV ребра в положении больного стоя и левого купола диафрагмы — от VI ребра, выяв-

Рис. 1. Рентгенограмма легких больного К. при поступлении в клинику: А и В — прямая проекция стоя на вдохе и выдохе соответственно; С — косая проекция на вдохе. *Иллюстрация авторов*  
 Fig. 1. Chest X-ray of patient K. upon admission to hospital: A and B — frontal view in the upright position, inspiratory and expiratory, respectively; C — oblique view, expiratory.  
*Image courtesy of the authors*



лено нарушение геометрии диафрагмы, обнаружен единственный дисковидный ателектаз в сегментах S9–10 справа. Лимфоузлы средостения не увеличены. Ангиография легочных сосудов не проводилась в связи с аллергической реакцией на контраст. УЗИ диафрагмы от 01.10.2019: толщина диафрагмы при спокойном дыхании — слева 4 мм и справа 1,2 мм, при глубоком вдохе — слева 25 мм и справа 13 мм; экскурсия диафрагмы при спокойном вдохе — 50 мм слева и 12 мм справа с парадоксальным движением.

На спирограмме от 01.10.2019 регистрировались умеренные нарушения вентиляционной способности легких по обструктивному типу: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 83%, ОФВ<sub>1</sub> — 69%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 66%. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) — 62%. Сопротивление дыхательных путей — 155%. Величина  $\Delta O\dot{F}V_1$  в стандартном бронходилатационном тесте — 0,279 л, или 13%. Сразу после перехода больного в положение лежа отмечалось снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> более чем на 35%. Суточная вариабельность ПСВ по данным пикфлоуметрии составила 18%. Исследование объемов легких: функциональная остаточная емкость легких — 104%, остаточная емкость легких (ОЕЛ) — 100%, остаточный объем легких — 106% и его доля в структуре ОЕЛ — 109%. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) — 82%, отношение DLCO к альвеолярному объему — 112%. Кислотно-щелочное равновесие не изменено.  $PaO_2$  — 75 мм рт. ст.,  $PaCO_2$  — 38 мм рт. ст.

КТ позвоночника: склеродегенеративные изменения в С3–5. УЗИ органов брюшной полости: поддиафрагмальное пространство свободно. ФГДС и колоноскопия — без патологии.

**Консультация инфекциониста.** Вирусная инфекция: *Herpes zoster* (антитела к *Varicella Zoster virus* (герпес-вирус человека 3-го типа) — 4500 Ед/мл) и вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа (антитела класса IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 — 66,4 Ед/мл).

**Осмотр невропатолога.** Объем активных и пассивных движений конечностей полный. Мышечная сила достаточная по всем группам. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей равные, живые. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменена. Электромиография от 21.10.2019: амплитуды М-ответа при стимуляции диафрагмального нерва и моторный ответ справа снижены, миастенической реакции не получено.

Установленный диагноз: Парез правого купола диафрагмы герпетической (*Herpes zoster*, ВПГ-1 и ВПГ-2) и посттравматической этиологии. Бронхиальная астма легкой степени



тяжести, неаллергическая, персистирующая, контролируемая. Дыхательная недостаточность 0-й степени.

Методы лечения обсуждались консилиумом. Показания к неинвазивной вентиляции легких, электростимуляции диафрагмального нерва и хирургическому пособию отсутствовали. В терапию были включены: ацикловир (800 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней), препараты акридонуксусной кислоты, кеторолак, комплекс нейротропных витаминов группы В, ультрафиолетовое облучение на область герпетических высыпаний. Кроме того, выполнялась ежедневная дыхательная гимнастика с применением дыхательного тренажера с повышенным давлением на вдохе/выдохе в сочетании с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом (ДДБА) / длительно действующим антихолинергическим препаратом (олодаторол/тиотропий (респимат) 2,5/2,5 мкг), ингаляционными ДДБА/ГКС (будесонид/формотерол (рапихалер) 160/4,5 мкг). Выбор препаратов обосновывался оптимальной скоростью вдоха и приростом ОФВ<sub>1</sub> на 0,25 л, или 13%, после ингаляции.

При повторном обследовании больного через 6 месяцев выявлено уменьшение одышки при переходе в горизонтальное положение. Величина ФЖЕЛ увеличилась до 87%, ОФВ<sub>1</sub> — до 79%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — до 69%. Снижение ЖЕЛ в положении лежа составило 19%.

Через 24 месяца у пациента отсутствовала одышка при физических нагрузках (в том числе плавании) и в положении лежа. При рентгенографии с видеозаписью купол диафрагмы справа в положении стоя определялся на VI ребре, наблюдалось асинхронное движение переднего и заднего отделов правого купола диафрагмы (рис. 2). По результатам УЗИ, экскурсия диафрагмы справа составила 45 мм, толщина — 1,3 мм. Спирометрия: ФЖЕЛ — 88%, ОФВ<sub>1</sub> — 85%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 75%, снижение ЖЕЛ в положении лежа — 14%. Титр антител к *Varicella Zoster virus* — 4500 Ед/мл.

Больной отмечал появление немногочисленных герпетических высыпаний на коже правой половины пояса без болевых ощущений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

О наличии правостороннего пареза купола диафрагмы свидетельствовали:

а) инспираторная одышка, возникавшая при переходе в горизонтальное положение, погружении в воду, физической нагрузке;

Рис. 2. Рентгенограмма легких больного К. через 24 месяца: прямая проекция стоя на вдохе.

Иллюстрация авторов

Fig. 2. Chest X-ray of patient K. in 24 months: frontal view in the upright position, inspiratory. Image courtesy of the authors



б) высокое стояние правого купола диафрагмы, снижение его подвижности и парадоксальное движение, выявлявшиеся при рентгенологическом исследовании (в том числе видеозаписи) и УЗИ;

в) данные спирограммы: более чем 35-процентное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ при переходе в горизонтальное положение;

г) результаты электромиографии: снижение моторной функции диафрагмального нерва справа, отсутствие миастенических нарушений.

Согласно положениям работы М. Oike и соавт. (2012), вирусную этиологию пареза диафрагмы подтверждают:

- возраст больного старше 55 лет;
- отсутствие онкологического и острого воспалительного заболевания, предшествующего развитию клинической картины *Herpes zoster*;
- возникновение одышки и герпетической невралгии на фоне закономерной динамики кожных проявлений, характерных для *Herpes zoster* на уровне дерматома С3–5;
- повышенные титры антител к *Herpes zoster* (3500–4500 Ед/мл), определяемые в период до 2 лет, клинический рецидив заболевания;
- развитие характерного одностороннего пареза купола диафрагмы (в 100% случаев);
- наличие болевого синдрома и мышечной слабости на стороне поражения;
- сопутствующая патология (бронхиальная астма), отягчающая степень одышки (в 87% случаев);
- отсутствие быстрого положительного эффекта противовирусной терапии и неполное восстановление функции диафрагмального нерва в течение 2 лет наблюдения [18].

Манипуляции на шейно-грудном отделе позвоночника в дебюте заболевания не исключали посттравматического генеза пареза диафрагмы.

Наличие эпизодов экспираторной одышки, обратимой бронхиальной обструкции, высокая суточная вариабельность ПСВ, положительный эффект от базисной терапии ингаляционными ДДБА/ГКС подтверждали диагноз бронхиальной астмы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевт должен проявлять настороженность в отношении дисфункции диафрагмы всегда, когда генез диспноэ неясен и исключены самые частые причины одышки.

В представленном случае клиническая манифестация пареза купола диафрагмы произошла на фоне доказанной вирусной герпетической инфекции (*Herpes zoster*, вирус простого герпеса) и травмы шейного отдела позвоночника при врачебной манипуляции. Сочетание пареза купола диафрагмы с бронхиальной астмой создает клинические особенности инспираторной одышки (появление ее при переходе в горизонтальное положение, погружении в воду).

Ведущая роль в первичной диагностике дисфункции диафрагмы принадлежит рентгенологическим методам исследования (в том числе видеозаписи, КТ). Простым и воспроизводимым методом оценки динамики состояния диафрагмы является УЗИ. Функциональная значимость пареза купола диафрагмы определяется степенью снижения спирографических показателей в горизонтальном положении у пациента с исходными обструктивными нарушениями.

Сочетанный характер патологии и персистенция вируса *Herpes zoster* обуславливали длительность клинического течения пареза диафрагмы и неполное восстановление функции диафрагмального нерва в течение 2 лет наблюдения за пациентом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Немеров Е.В., Тюкалова Л.И., Черногорюк Г.Э. и др. Анализ клинических случаев с синдромом одышки. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28(2): 64–9. [Nemerov E.V., Tjukalova L.I., Chernogoryuk G.E. et al. Analysis of clinical cases of dyspnoea. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2013; 28(2): 64–9. (in Russian)].
2. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al.; ATS Committee on Dyspnea. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185(4): 435–52. DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST
3. Гордеева Н.В., Демко И.В., Мамаева М.Г. и др. Пациент с одышкой в практике врача-терапевта. Пульмонология. 2020; 30(6): 842–6. [Gordeeva N.V., Demko I.V., Mamaeva M.G. et al. Patients with dyspnea in the practice of a general practitioner. Pulmonologiya. 2020; 30(6): 842–6. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-842-846
4. Хазова Е.В., Булашова О.В., Фролова Э.Б. и др. Одышка у пациентов терапевтического профиля: вопросы терминологии, патогенеза, оценки прогноза. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(5): 92–9. [Khazova E.V., Bulashova O.V., Frolova E.B. et al. Dyspnea in patients of therapeutic profile: issues of terminology, pathogenesis, assessment prognosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12(5): 92–9. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5):92-99
5. Верткин А.Л., Тополянская А.В., Петровская Т.П. Пациент с одышкой на амбулаторном приеме. Амбулаторный прием. 2016; 2(1): 13–20. [Vertkin A.L. Topoljanskaja A.V., Petrovskaja T.P. Patient with dyspnoea at an outpatient visit. Ambulatornyj priem. 2016; 2 (1): 13–20. (in Russian)].
6. McCool F.D., Tzelepis G.E. Dysfunction of the diaphragm. N. Engl. J. Med. 2012; 366(10): 932–42. DOI: 10.1056/NEJMr1007236
7. Jung B., Moury P.H., Mahul M. et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. Intensive Care Med. 2016; 42(5): 853–61. Epub. 2015 Nov. 16. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2
8. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. Crit. Care. 2013; 17(3): R120. DOI: 10.1186/cc12792
9. O'Donnell D.E., Hong H.H., Webb K.A. Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. J. Appl. Physiol. 2000; 88(5): 1859–69. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.5.1859
10. Долецкий А.А., Щекочихин Д.Ю., Максимов М.Л. Дифференциальный диагноз одышки в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2014; 22(6): 458–61. [Doleckij A.A., Shhekochihin D.Ju., Maksimov M.L. Differential diagnosis of dyspnoea in clinical practice. RMJ. 2014; 22(6): 458–61. (in Russian)].
11. Мишук Н.Е. Нарушения функции диафрагмы. Ліки України. Medicine of Ukraine. 2016; 7–8 (203–204): 48–54. [Mishhuk N.E. Diaphragm function disturbances. Ліки України. Medicine of Ukraine. 2016; 7–8 (203–204): 48–54. (in Russian)].
12. Ricoy J., Rodríguez-Núñez N., Álvarez-Dobaño J.M. et al. Diaphragmatic dysfunction. Pulmonology. 2019; 25(4): 223–35. Epub. 2018 Dec. 1. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.10.008
13. Базылев В.В., Парамонова Т.И., Вдовкин А.В. Анализ положения и подвижности диафрагмы у взрослых с нормальной функцией легких до и после кардиохирургических операций. Лучевая диагностика и терапия. 2017; 1(8): 53–63. [Bazylev V.V., Paramonova T.I., Vdovkin A.V. Analysis of the position and mobility of the diaphragm in adults with normal lung function before and after cardiac surgery. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2017; 1(8): 53–63. (in Russian)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-53-63
14. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. Терапевтический архив. 2019; 91(3): 86–92. [Nekludova G.V., Avdeev S.N. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. Therapeutic Archive. 2019; 91(3): 86–92. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129
15. Dubé B.-P., Dres M. Diaphragm Dysfunction: Diagnostic Approaches and Management Strategies. J. Clin. Med. 2016; 5(12): 113. DOI: 10.3390/jcm5120113
16. Якушин М.А., Якушина Т.Н. Топическая диагностика поражений нервной системы на шейном уровне. Альманах клинической медицины. 2001; 46: 246–51. [Jakushin M.A., Jakushina T.N. Regional exclusion of cervical neural disorders. Almanac of Clinical Medicine, 2001; 46: 246–51. (in Russian)].
17. Halpern S.L., Covner A.H. Motor manifestation of herpes zoster: report of a case of associated permanent paralysis of the phrenic nerve. Arch. Intern. Med. 1949; 84(6): 907–16. DOI: 10.1001/archinte.1949.00230060064005
18. Oike M., Naito T., Tsukada M. et al. A case of diaphragmatic paralysis complicated by herpes-zoster virus infection. Intern. Med. 2012; 51(10): 1259–63. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6935
19. Apiyo P., Hajek J. Herpes zoster complicated by phrenic nerve palsy and respiratory compromise. Afr. Health Sci. 2019; 19(3): 2347–50. DOI: 10.4314/ahs.v19i3.6
20. Ashkir Z.M., Tsaknis G. A rash and a rare cause of unilateral diaphragmatic paralysis. BMJ Case Rep. 2017; 2017. DOI: 10.1136/bcr-2016-218440
21. Gabutti G., Valente N., Kuhdari P. et al. Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. J. Med. Microbiol. 2016; 65(12): 1363–9. DOI: 10.1099/jmm.0.000386

Поступила / Received: 21.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 29.10.2021

## LIST OF ABBREVIATIONS / СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия	НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
АД — артериальное давление	ОР — относительный риск
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ОФВ <sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент	ОШ — отношение шансов
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II	ПЦР — полимеразная цепная реакция
АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор	РНК — рибонуклеиновая кислота
АСТ — аспаратаминотрансфераза	СД — сахарный диабет
ВАШ — визуально-аналоговая шкала	ТТГ — тиреотропный гормон
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	УЗИ — ультразвуковое исследование
ГКС — глюкокортикостероиды	ФГДС — фиброгастроуденоскопия
ДИ — доверительный интервал	ФНО — фактор некроза опухоли
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ЧДД — частота дыхательных движений
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ЧСС — частота сердечных сокращений
ИЛ — интерлейкин	ЭГДС — эзофагогастроуденоскопия
ИМТ — индекс массы тела	ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиограмма
КФК — креатинфосфокиназа	СРБ — С-реактивный белок
ЛПВП — липопротеины высокой плотности	ННФ — ядерный фактор гепатоцитов
ЛПНП — липопротеины низкой плотности	Ig — иммуноглобулин
МКБ — Международная классификация болезней	PaCO <sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
МРТ — магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	PaO <sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови

## MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

### ТРЕБОВАНИЯ

#### к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»\*

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

2. К рукописи должно прилагаться направление от учреждения за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия), в Приложении которого должно быть согласие на публикации, заверенное личными подписями всех авторов. Оно должно содержать:

- название рукописи;
- сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения, его полное и краткое наименование), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
- номер телефона автора, ответственного за переписку;
- сведения об источниках финансирования (при их наличии);
- информация о конфликте интересов;
- вклад каждого автора в подготовку рукописи.

*Примечание. За точность сведений об авторах редакция ответственности не несет.*

3. Формат текста рукописи — Word, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт, поля — не менее 2 см. Все страницы должны быть пронумерованы (начиная с титульной).

На первой (титульной) странице приводятся название статьи (не более 100 знаков с пробелами), инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

*Примечание. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности».*

\* Полный список требований к рукописям на сайте [journaldoctor.ru](http://journaldoctor.ru).

## 4. Максимальный объем рукописи:

- для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами (12 страниц А4 в формате Word);
- для исследования — 25 000 знаков с пробелами (14 страниц А4 в формате Word);
- для обзора — 35 000 знаков с пробелами (19 страниц А4 в формате Word).

*Примечание. В случае если заданное количество знаков превышено, но обосновано авторами, то решение о возможности сохранения объема принимается на заседании редколлегии.*

## 5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

- для исследования:
  - «Цель исследования»;
  - «Дизайн» (рандомизированное, сравнительное и т. д.);
  - «Материалы и методы»;
  - «Результаты» (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
  - «Заключение»;
- для обзора/описания клинического случая или обмена опытом:
  - «Цель обзора»/«Цель статьи»;
  - «Основные положения»;
  - «Заключение».

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний, способствующих индексированию статьи в поисковых системах.

Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1500 знаков с пробелами для исследований и 1000 знаков с пробелами для других статей. Сокращения и аббревиатуры в резюме не допускаются.

После приводится информация о вкладе каждого автора.

Например: отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

## 6. Структура рукописи должно соответствовать типу научной работы.

- Для исследования:
  - введение, которое должно отражать:
    - 1) что известно о проблеме;
    - 2) что неизвестно;
    - 3) в чем состоит вопрос для изучения в данной работе;
  - цель исследования;
  - дизайн;
  - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование (название, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и одобрение протокола исследования локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;
  - результаты (только собственные данные);
  - обсуждение;
  - заключение.
- Для обзора:
  - введение;
  - цель обзора;
  - основная часть;
  - заключение.
- Для описания клинического случая или обмена опытом:
  - введение;
  - описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
  - обсуждение;
  - заключение.

## 7. Текст рукописи необходимо привести в соответствие с правилами журнала:

- для лекарственных средств обязательно указываются МНН;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании.

## 8. Требования к оформлению иллюстраций:

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, приведенные в списке литературы.