

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
Почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

**ООО «Медицинское
информационное агентство»**

www.clin-med.ru

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

С.В. Пархоменко

e-mail: medkniga@mail.ru

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несет
рекламодатели**

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через интернет:

www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2020

Том 98, № 9–10

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **С.И. РАПОПОРТ** — д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Отв. секретарь **А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Б.П. БОГОМОЛОВ — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

М.М. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.

Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук (Москва)

Э.И. БЕЛОБОРОДОВА — д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

А.Н. БРИТОВ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ — д-р мед. наук, проф. (Астрахань)

Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)

В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)

А.М. НОГАЛЛЕР — д-р мед. наук, проф. (Мюнхен, Германия)

Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Я.С. ЦИММЕРМАН — д-р мед. наук, проф. (Пермь)

И.А. ШАМОВ — д-р мед. наук, проф. (Махачкала)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is a
member of the European
Association of Science
Editors

Medical Informational Agency

www.clin-med.ru

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 9–10

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.

Deputy chief editor I.N. Bokarev — MD, PhD, DSc, prof.

Executive secretary A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

B.P. BOGOMOLOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc (Moscow)

E.I. BELOBORODOVA — MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk)

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhniy Novgorod)

A.N. BRITOV — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

Kh.M. GALIMZYANOV — MD, PhD, DSc, prof. (Astrakhan')

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Yerevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

A.M. NOGALLER — MD, PhD, DSc, prof. (Munchen, Germany)

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

Ya.S. TSIMMERMAN — MD, PhD, DSc, prof. (Perm')

I.A. SHAMOV — MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St.-Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Обзоры и лекции**

Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: какие вопросы остаются нерешенными? **645**

Воронькова Н.А., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н. Атопический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения **650**

Бокерия Л.А., Сокольская М.А., Шварц В.А. Современные тенденции использования информационно-телекоммуникационных технологий в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией **656**

Оригинальные исследования

Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Марчак Д.И. Внедрение электрокардиографии из венозного синуса в эндоваскулярную хирургию коронарных артерий: двухлетний опыт клинического применения метода **665**

Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернов С.А., Захарова Е.Г. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне атеросклероза (клинико-инструментальные сопоставления) **675**

Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса **679**

Емельяненко М.В., Овчинников Ю.В., Стеклов В.И., Емельяненко В.М. Математическая модель прогнозирования постабляционной фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий **685**

Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля **691**

Мелешкевич Т.А., Курникова И.А., Митичкин А.Е., Лучина Е.И., Шевченко М.Е., Слонимская Г.А., Зернова Е.В., Мартынова Е.Н., Кирьянова Л.В. Факторы риска формирования сосудистых и нейропатических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и аутоиммунным тиреоидитом **699**

Reviews and lectures

Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E. Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome overlapping: unresolved issues

Voronkova N.A., Dontsova E.V., Novikova L.A., Borzunova L.N. Atopic dermatitis: advancement and problems in understanding the essence of the disease and its treatment

Bockeria L.A., Sokolskaya M.A., Shvartz V.A. Modern tendencies in the use of information and telecommunication technologies in the treatment of patients with cardiovascular diseases

Original investigations

Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu., Marchak D.I. Implementation of electrocardiography from the coronary sinus in interventional treatment of coronary arteries: two-year experience of clinical application of the method

Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N., Chernov S.A., Zakharova E.G. Peculiar features of arterial hypertension state on the background of atherosclerosis (clinical and instrumental comparisons)

Shevelyok A.N. Interrelation between plasma levels of aldosterone and brain natriuretic peptide in chronic heart failure with preserved ejection fraction

Emelyanenko M.V., Ovchinnikov Yu.V., Steklov V.I., Emelyanenko V.M. Mathematical model for forecasting postablative atrial fibrillation in patients with typical atrial flutter

Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoryev M.A., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Rukavitsyn O.A. Iron metabolism, cytokine secretion in patients with rheumatologic pathology

Meleshkevich T.A., Kurnikova I.A., Mitichkin A.E., Luchina E.I., Shevchenko M.E., Slonimskaya G.A., Zernova E.V., Martynova E.N., Kiryanova L.V. Risk factors of the development of vascular and neuropathic complications in patients with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis

Заметки и наблюдения из практики

Гераськин А.Е., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В. Криоглобулинемический васкулит как внепеченочное проявление HCV-инфекции 709

Дискуссия

Говша Ю.А. Проблема новой коронарвирусной инфекции с позиций филогенетической теории общей патологии 713

История медицины

Черкашин Д.В., Чумаков А.В., Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. 80-летие кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова 719

Некролог

Памяти Анатолия Леонидовича Ракова 723

Notes and observations from practice

Geraskin A.E., Mosina L.M., Chegodaeva L.V. Cryoglobulinemic vasculitis as an extrahepatic manifestation of HCV infection

Discussion

Govsha Yu.A. A view on coronavirus infection based on the Titov's phylogenetic theory of general pathology

History of medicine

Cherkashin D.V., Chumakov A.V., Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. 80th anniversary of naval therapy department of the Kirov Military Medical Academy

Obituary

In memory of Anatoly Leonidovich Rakov

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 14.01.00, 14.01.02, 14.01.04, 14.01.05, 14.01.09, 14.01.11–13, 14.01.17, 14.01.20–23, 14.01.25, 14.01.26, 14.01.28, 14.01.29, 14.03.03, 14.03.06, 14.03.10, 14.03.11

Обзоры и лекции

© ШЕПТУЛИН А.А., ВИНОГРАДСКАЯ К.Э., 2020

Шептулин А.А., Виноградская К.Э.

СОЧЕТАНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: КАКИЕ ВОПРОСЫ ОСТАЮТСЯ НЕРЕШЕННЫМИ?

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся частоты и клинических особенностей сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Средняя частота сочетания ГЭРБ и СРК составляет 36–48,8%, но в отдельно взятых работах колеблется от 8–11% до 71–79%. Широкий размах колебаний частоты сочетания объясняется разными подходами к постановке диагнозов ГЭРБ и СРК в различных исследованиях (использование опросников, эндоскопические исследования, рН-импедансометрия пищевода). Высокая частота сочетания ГЭРБ и СРК обусловлена общностью патогенетических факторов обоих заболеваний (нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, висцеральная гиперчувствительность). Особенности клинической картины и лечения в случаях сочетания ГЭРБ и СРК изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром раздраженного кишечника; сочетание.

Для цитирования: Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: какие вопросы остаются нерешенными? *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):645–649.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-645-649>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского; e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME OVERLAPPING: UNRESOLVED ISSUES

First Moscow State Medical University named after Sechenov I.M. (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The review presents literature data concerning the rate and clinical features in cases of the gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) overlapping. The mean rate of GERD and IBS overlapping is 36–48.8%, but in individual articles varies from 8–11% to 71–79%. A significant variation in the rate is explained by different approaches to the diagnosis of GERD and IBS in various studies (use of questionnaires, endoscopic examination, esophageal pH-impedancemetry). The high rate of GERD and IBS overlapping is related to the common pathogenetic mechanisms of both diseases (disorders of gastrointestinal motility, visceral hypersensitivity). The features of the clinical picture and treatment in cases of GERD and IBS overlapping are studied insufficiently and require further research.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; irritable bowel syndrome; overlapping.

For citation: Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E. Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome overlapping: unresolved issues. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):645–649. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-645-649>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, DSc, Professor Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Medical faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); e-mail: arkalshep@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.08.2020

Прежде чем обсуждать вопросы, касающиеся сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК), целесообразно вспомнить принятые сейчас определения обоих заболеваний, чтобы понять, насколько они близки друг другу. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся регулярными эпизодами заброса (рефлюкса) в пищевод содержимого

желудка (реже — двенадцатиперстной кишки) с возможным последующим повреждением его слизистой оболочки, приводящими к появлению различных пищеводных и внепищеводных клинических симптомов, снижающих качество жизни больных [1].

В свою очередь, СРК относится к группе функциональных заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежит нарушение взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (brain-gut interaction), и представляет собой комплекс расстройств,

отмечающихся по меньшей мере 1 раз в неделю на протяжении последних 3 мес. (при общей продолжительности течения заболевания не менее 6 мес.), и включают в себя боли в животе, связанные с актом дефекации, сочетающиеся с изменениями частоты и консистенции стула [2]. Таким образом, при наличии у одного и того же пациента обоих заболеваний можно говорить о сочетании двух самостоятельных нозологических форм.

Частота сочетания ГЭРБ и СРК. Проведенные метаанализы (включающие соответственно 15, 13 и 23 работы) дали в целом сходные результаты и показали, что средняя частота обнаружения сопутствующего СРК у больных ГЭРБ составляет 36–48,8%, а средняя частота выявления ГЭРБ у пациентов с СРК находится в пределах 37,5–42% [3–5]. Приведенные цифры созвучны, как принято говорить в подобных случаях, «средней температуре по больнице», поскольку в отдельно взятых работах частота СРК у больных ГЭРБ колебалась от 8% (т.е. сравнительно низкой) до 71% (т.е. исключительно высокой), а частота ГЭРБ у пациентов с СРК варьировала от 11 до 79% [5].

Причины указанных расхождений представляются достаточно очевидными. N. De Bartoli и соавт. [5] отметили в своем метаанализе, что авторы разных работ при постановке диагноза СРК использовали разные критерии: Маннинга, Римские критерии I, II и III пересмотров. При этом при постановке диагноза в большинстве случаев учитывалось только формальное соответствие клинических симптомов указанным критериям. Что же касается диагноза ГЭРБ, то в подавляющем большинстве исследований (18 из 23) он основывался только на результатах применения опросников; лишь в 3 работах диагноз ставился с учетом данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), и лишь в 2 исследованиях проводилась рН-импедансометрия пищевода.

Как известно, клинические симптомы СРК не специфичны, и под «маской» этого заболевания могут протекать язвенный колит и болезнь Крона, лимфоцитарный и коллагеновый колиты, целиакия и целый ряд других заболеваний. Отсутствие при постановке диагноза СРК полноценного лабораторного и инструментального обследования больных неизбежно приводит к его гипердиагностике.

Определенные сложности возникают и в случаях постановки диагноза ГЭРБ на основании данных, полученных при применении опросников, поскольку в настоящее время установлено, что некоторые симптомы (прежде всего, изжога) могут встречаться не только у больных ГЭРБ, но и у пациентов с функциональными расстройствами пищевода.

В ряде работ оценивалась частота сопутствующего СРК в зависимости от формы ГЭРБ: эрозивной (ЭРБ) или неэрозивной (НЭРБ). При этом у больных с НЭРБ СРК выявлялся, как правило, чаще, чем при ЭРБ. Так, H. Neumann и соавт. [6] нашли симптомы СРК у 63% больных НЭРБ и 44% пациентов с ЭРБ. По данным Y.W. Noh и соавт. [7], частота СРК у больных НЭРБ и ЭРБ составила соответственно 41,9% и 11,2%. Наличие НЭРБ повышало риск

развития СРК в 2,7 раза, тогда как при ЭРБ такой риск отсутствовал [8]. В свою очередь, С.К. Nagasaki и соавт. [9] обнаружили у 65,5% больных СРК при проведении ЭГДС сопутствующую ГЭРБ, при этом в 80% случаев речь шла о ее неэрозивной форме. Диссонансом прозвучали данные, представленные M. El-Salhy и соавт. [10]. Авторы наблюдали 1489 больных СРК и выявили у 66% пациентов симптомы ГЭРБ; при проведении ЭГДС у 97% больных отмечалась картина эрозивного эзофагита (преимущественно стадия А по Лос-Анджелесской классификации).

Однако и распределение больных ГЭРБ на две основные формы не дает еще полного представления о частоте ее сочетания с СРК. Как известно, в тех случаях, когда у больных с изжогой и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки пищевода при проведении 24-часовой рН-импедансометрии выявляется отсутствие увеличения времени снижения рН в пищеводе < 4 свыше 5% от времени суток, нет корреляции между возникновением изжоги и эпизодами рефлюкса и отмечаются отрицательные результаты теста с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП). Таким пациентам ставится диагноз не эндоскопически негативной формы ГЭРБ, а функциональной изжоги (ФИ) — заболевания, которое включается в самостоятельную рубрику функциональных расстройств пищевода.

K.J. Lee и соавт. [11], проведя указанные исследования у больных с симптомами ГЭРБ и распределив затем пациентов на 3 группы (ЭРБ, НЭРБ и ФИ), обнаружили, что у больных с ФИ СРК встречается значительно чаще, чем у пациентов с НЭРБ и ЭРБ (соответственно в 39, 23 и 17% случаев). Аналогичные результаты были получены и другими авторами: I. Martinucci и соавт. [12] выявили у больных с ФИ сопутствующий СРК в 61,4% случаев, у пациентов с НЭРБ — в 39,6%.

В единичных работах оценивалась сравнительная частота сочетания с ГЭРБ различных вариантов течения СРК. Так, было установлено, что в случаях сочетания ГЭРБ и СРК у больных чаще всего (54%) отмечается диарейный вариант СРК [7]. Другие авторы показали, что, наоборот, смешанный вариант СРК встречается при сочетании СРК и ГЭРБ значительно чаще, чем диарейный (отношение шансов — ОШ 6,7), объяснив это преобладанием среди больных со смешанным вариантом СРК лиц с избыточной массой тела, являющейся доказанным фактором риска развития ГЭРБ [9].

Факторы, предрасполагающие к развитию сочетания ГЭРБ и СРК, остаются недостаточно изученными. Было обнаружено, что риск его возникновения повышается при курении (ОШ 3,16) [13]. Важную роль в формировании сочетания СРК и ГЭРБ играет **общность некоторых патогенетических звеньев обоих заболеваний**. Как известно, важное место в патогенезе ГЭРБ занимают повышение числа эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, ослабление пищевода клиренса, замедление эвакуации из желудка [1]. В свою очередь, увеличение или уменьшение числа высокоамплитудных пропульсивных сокращений толстой кишки обуславливает ускорение или замедление транзи-

та кишечного содержимого и развитие диарейного или обстипационного вариантов СРК [14]. Таким образом, при обоих заболеваниях мы сталкиваемся с *нарушением двигательной функции желудочно-кишечного тракта*: при ГЭРБ — его верхних отделов, при СРК — нижних. Кроме того, применение беспроводной капсулы SmartPill (SP) показало, что у больных СРК не только изменено время транзита содержимого по кишечнику, но и в значительном числе случаев (76%) замедлено опорожнение желудка [15].

Общим патогенетическим фактором СРК и ГЭРБ служит *висцеральная гиперчувствительность*. Так, у больных СРК была выявлена повышенная чувствительность стенки нисходящего отдела ободочной кишки и прямой кишки к растяжению после введения баллона и его заполнения воздухом, степень которой коррелировала с выраженностью клинических симптомов [16]. В формировании висцеральной гиперчувствительности при СРК также играют роль воспалительные изменения слизистой оболочки слабой степени выраженности, повышение кишечной проницаемости, психологический дистресс, активация фронтальной части поясной извилины коры головного мозга [17, 18]. В настоящее время установлено, что висцеральная гиперчувствительность имеет значение в развитии в рамках ГЭРБ таких синдромов, как «истинная» (true) НЭРБ (этим термином обозначается эндоскопически негативная форма ГЭРБ, диагностированная после исключения ФИ и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу); синдром боли в грудной клетке (non-cardiac chest pain), представляющий собой внепищеводное проявление ГЭРБ; рефлюксный ларингит [19, 20]. Показательно, что у больных с СРК, предъявляющих жалобы на изжогу, кишечные симптомы оказались взаимосвязанными с повышенной чувствительностью стенки пищевода к его растяжению с помощью вводимого баллона [21].

В ряде работ изучались **особенности клинического течения** ГЭРБ и СРК в случае их сочетания. Было показано, что такие пациенты — по сравнению с больными с изолированно протекающими ГЭРБ и СРК — характеризуются большей выраженностью клинических симптомов ГЭРБ [22–24] и более высокой частотой внепищеводных симптомов данного заболевания (кашель, охриплость голоса) [8], худшим качеством сна [22], более высоким уровнем соматизации тревоги и депрессии [8, 22–25], более частой обращаемостью за медицинской помощью [22, 26] и более выраженным стремлением к проведению различных исследований [27], более низким качеством жизни [24, 26]. Правда, S.W. Lee и соавт. показали, что качество жизни больных с сочетанием ГЭРБ и СРК существенно не отличается от такового у пациентов с изолированной ГЭРБ [28].

Вопросы, касающиеся **лечения** больных с сочетанием ГЭРБ и СРК, изучены недостаточно, а данные о его эффективности, опубликованные в литературе, противоречивы. Ряд авторов считает наличие сопутствующего СРК фактором, способствующим рефрактерности ГЭРБ к терапии ИПП [24, 29]. Так, у больных ГЭРБ, не отве-

чавших на терапию ИПП, сопутствующий СРК обнаруживался в 27,2% случаев, а у пациентов, у которых прием ИПП оказался эффективным, — лишь в 7,7% [30]. Наличие у больных ГЭРБ СРК явилось фактором риска неэффективности поддерживающей терапии ИПП в течение 6 месяцев в режиме «по требованию» с постепенным ступенчатым снижением кратности их приема [31].

В то же время в литературе представлена точка зрения, что успешное лечение ГЭРБ способствует уменьшению частоты и выраженности симптомов сопутствующего СРК [32]. Так, Н. Мённикес и соавт. [33] наблюдали 626 пациентов с ЭРБ, при этом у 13,6% из них были симптомы СРК. Больные получали пантопразол в течение 16 недель. У всех больных за данный период времени было достигнуто заживление эрозий, при этом симптомы СРК продолжали сохраняться лишь у 4,7% пациентов. Через 6 месяцев их частота уменьшилась до 2,8%.

Интересные результаты были получены в работе Y. Raftopoulos и соавт. [34]. Больные с ГЭРБ и сопутствующим СРК были подвергнуты хирургическому лечению — лапароскопической фундопликации. После операции было отмечено статистически значимое уменьшение частоты симптомов ГЭРБ. При этом у 80,6% пациентов наблюдалось одновременное уменьшение выраженности симптомов СРК.

Положительная динамика симптомов сопутствующего СРК на фоне успешного лечения ГЭРБ привело к появлению гипотезы о том, что СРК-подобные симптомы у таких больных следует рассматривать как вариант внепищеводных проявлений ГЭРБ [35].

Давая общую оценку опубликованным в литературе исследованиям, посвященным сочетанию ГЭРБ и СРК, нельзя не согласиться с мнением N. Bartoli и соавт. [36], уделявших большое внимание этому вопросу. «Наши знания о сочетании ГЭРБ и СРК, а также ГЭРБ и функциональной диспепсии, ограничены, — писали они. — Большое число исследований имели своей целью изучить эти сочетания, но только несколько работ были выполнены с учетом патофизиологических критериев».

Что же на наш взгляд нужно сделать для углубления представлений о проблеме сочетания ГЭРБ и СРК и устранения имеющихся противоречий?

Прежде всего, необходима точная верификация диагнозов ГЭРБ и СРК. В случае обнаружения при ЭГДС нормальной слизистой оболочки пищевода у больных с симптомами ГЭРБ необходимо проведение рН-импедансометрии, способной разграничить между собой «истинную» (true) эндоскопически негативную форму ГЭРБ, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и ФИ. Последние два вида нарушений рассматриваются в настоящее время в рамках функциональных расстройств пищевода, и их сочетание с СРК представляет собой самостоятельную проблему.

Диагноз СРК также должен быть подтвержден при колоноскопии (с обязательным взятием биопсии из разных отделов кишечника при подозрении на диарейный вариант СРК). Проведение в таких случаях дополнительного обследования (уровень кальпротектина в кале, антитела

к тканевой трансглутаминазе, водородный дыхательный тест, токсины А и В *Clostridium difficile*, водородный дыхательный тест с лактулозой) позволит избежать гипердиагностики СРК и выявить различные органические заболевания, которые могут протекать с СРК-подобными симптомами и интерпретироваться по результатам опросников как СРК. Только при таком подходе к диагностике ГЭРБ и СРК мы можем судить об истинной частоте сочетания этих заболеваний.

Проблема сочетания ГЭРБ и СРК недостаточно изучена в практической плоскости. Остается неясным, какой все же вариант СРК чаще сопутствует ГЭРБ, совершенно не разработана схема лечения таких больных. А ведь в этих вопросах существует немало «подводных камней». Как известно, ведущую роль в борьбе с болевым синдромом при СРК играют спазмолитики. Хороший эффект в таких случаях дает гиосцина бутилбромид. А ведь этот препарат относится к группе М-холинолитиков и способен снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера. Возможно ли применение при сочетании ГЭРБ и СРК других спазмолитиков?

Одним из доказанных побочных эффектов длительного применения ИПП является их нежелательное воздействие на кишечную микробиоту с возможностью развития синдрома бактериального роста в тонкой кишке [37]. Пока не выяснено, как эта терапия может отразиться на течении сопутствующего СРК.

Таким образом, в проблеме сочетания ГЭРБ и СРК остается пока еще немало нерешенных вопросов. Ответить на них можно будет только при проведении дальнейших хорошо спланированных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(4):75–95. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller M. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Nastaskin I., Mehdikhani E., Conklin J., Park S., Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2006;51(12):2113–2120. DOI: 10.1007/s10620-006-9306-y
- Lovell R.M., Ford A.C. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(12):1793–1801. DOI: 10.1038/ajg.2012.336
- De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(35):5787–5797. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5787
- Neumann H., Mönkemüller K., Kandulski A., Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig. Dis.* 2008;26(3):243–247. DOI: 10.1159/000121354
- Noh Y.W., Jung H.-K., Kim S.-E., Jung S.-A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010;16(2):148–156. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
- Nam S.Y., Ryu K.H., Park B.J. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013;19(4):521–531. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.521
- Nagasako C.K., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016;108(2):59–64. DOI: 10.17235/reed.2015.3979/2015
- El-Salhy M., Gilja O.D., Hatlebakk J.G. Overlapping of irritable bowel syndrome with erosive esophagitis and the performance of Rome criteria in diagnosing IBS in a clinical setting. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(1):787–794. DOI: 10.3892/mmr.2019.10284
- Lee K.J., Kwon H.C., Cheong J.Y., Cho S.W. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion.* 2009;79(3):131–136. DOI: 10.1159/000209848
- Martinucci I., de Bortoli N., Di Fluri G., Mismas V., Gambaccini D., Leonardi G., Bellini M., Marchi S.P. Diagnosis of NERD in a population of patients with and without IBS: a pH-MII study. *Digestive and Liver Disease.* 2011;43(3):168.
- Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H. et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern. Med.* 2011;50(21):2443–2447. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012
- Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(10):2456–69. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456
- DuPont A.W., Jiang Z.-D., Harold S.A., Snyder N., Galler G.W., Garcia Torres F., DuPont H.L. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion.* 2014;89(2):119–23. DOI: 10.1159/000356314
- Simren M., Törblom H., Palsson O.S., Van Tilburg V.A.L., Van Oudenhove L., Tack J., Whitehead W.E. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patients. *Gut.* 2018;67(2):255–262. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312361
- Kanazawa M., Hongo M., Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26(3):119–21. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x
- Deiteren A., De Wit A., Van der Linden L., De Man J.G., Pelckmans P.A., De Winter B.Y. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: risk factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2016;79(1):29–38
- Knowles C.H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut.* 2008;57(5):674–683. DOI: 10.1136/gut.2007.127886
- Katzka D.A., Pandolfino D.A., Kahrilas P.J. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: where Rome, Lyon and Montreal meet. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(4):767–776. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.015
- Rubenstein J.H., Nojkov B., Korsnes S., Adlis S.A., Shaw M.J., Weinman B. et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;26:443–452. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03393.x
- Hsu C.S., Liu T.T., Wen S.H., Wang C.C., Yi C.H., Chen J.H. et al. Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27(5):516–522. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000334
- Lei W.Y., Chang W.C., Wen S.H., Wong M.W., Hung J.S., Yi C.H. et al. Impact of concomitant dyspepsia and irritable bowel syndrome on symptom burden in patients with gastroesophageal reflux disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019;118(4):797–806. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.12.002
- Funaki Y., Kaneko H., Rawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa Sh. et al. Impact of comorbid irritable bowel syndrome on

- treatment outcome in non-erosive reflux disease on long-term proton pump inhibitor in Japan. *Digestion*. 2017;96(1):39–45. DOI: 10.1159/000477801
25. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Sung W.H. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. DOI: 10.1159/000211715
 26. De Vries D.R., Van Herwaarden M.A., Baron A., Smout A.J.P.M., Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007;42(8):951–956. DOI: 10.1080/00365520701204204
 27. Lacy B., Ayyagari R., Guerin A., Lopez A., Shi S., Luo M. Factors associated with more frequent diagnostic tests and procedures in patients with irritable bowel syndrome. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2019;12:1756284818818326. DOI: 10.1177/1756284818818326
 28. Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease. *Med. Princ. Pract.* 2015;24(5):491–495. DOI: 10.1159/000431370
 29. Zerbib F., Belhocine K., Simon M., Cardepoint M., Mion F., Bruley des Varannes S., Galmiche J.-P. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2012;61(4):501–506. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300798
 30. Garros A., Mion F., Marjoux S., Damon H., Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis. Esophagus*. 2016;29(7):787–793. DOI: 10.1111/dote.12374
 31. Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K., Wong G.L., Sung J.J., Chan F.K. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011;23(2):155–160.e31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01627.x
 32. Guillemot F., Ducrotté P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005;29(3):243–246. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80756-0
 33. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., Lüthmann P. Randomized clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35(11):1279–1289. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x
 34. Raftopoulos Y., Papasavas P., Landreneau R., Hayetian F., Santucci T., Gagne D. et al. Clinical outcome of laparoscopic antireflux surgery for patients with irritable bowel syndrome. *Surg. Endosc.* 2004;18(4):655–659. DOI: 10.1007/s00464-003-8162-5
 35. Gasiorowska A., Poh C.H., Fass R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) — is it one disease or an overlap of two disorders? *Dig. Dis. Sci.* 2009;54(9):1829–1834. DOI: 10.1007/s10620-008-0594-2
 36. De Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgheri G., Albano E. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann. Gastroenterol.* 2018;31(6):639–648. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
 37. Vaezi M.F., Yang Y.-X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35–48. Epub 2017 May 19. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.047

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Воронькова Н.А., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н.**АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ПОНИМАНИИ СУЩНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Россия

Обзор посвящен анализу современных данных о патогенезе и методах лечения atopического дерматита (АтД). Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, e-library. АтД относится к наиболее распространенным кожным заболеваниям, которым в развитых странах страдают около 20% детей и 5% взрослых. По этиологии заболевание является мультифакториальным. Среди генетических факторов основное внимание уделяется мутации гена, кодирующего синтез белка филаггрина, участвующего в функционировании кожного барьера. В генезе иммунных нарушений при АтД изучается роль цитокинов, регулирующих синтез IgE, — интерлейкинов (ИЛ) -4, -5, -12, -13, -31. Хронический стресс при зудящем дерматите способствует развитию тревожно-депрессивных нарушений, снижающих качество жизни, а стресс-опосредованное повышение уровня кортизола может иметь существенное значение в нарушении барьерной функции кожи. Среди новых подходов к лечению пациентов с АтД обсуждаются перспективы применения препарата Селанк из группы регуляторных пептидов и узкополосной фототерапии диапазона 311 нм.

Ключевые слова: atopический дерматит; интерлейкины; кортизол; Селанк; фототерапия.

Для цитирования: Воронькова Н.А., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н. Атопический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):650–655.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>

Для корреспонденции: Донцова Елена Владимировна — д-р мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии; e-mail: ledn89@mail.ru

Voronkova N.A., Dontsova E.V., Novikova L.A., Borzunova L.N.**ATOPIC DERMATITIS: ADVANCEMENT AND PROBLEMS IN UNDERSTANDING THE ESSENCE OF THE DISEASE AND ITS TREATMENT**

Voronezh State Medical University named after Burdenko N.N. of Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russia

The review represents the analysis of modern data on the pathogenesis and methods of treatment of atopical dermatitis (AtD). The literature search was carried out using the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, e-library databases. AtD is one of the most common skin diseases, affecting about 20% of children and 5% of adults in advanced countries. The disease is multifactorial by its etiology. Among the genetic factors, the main attention is paid to the mutation of the gene encoding the synthesis of filaggrin-protein involved in the functioning of the skin barrier. The role of cytokines regulating the synthesis of IgE — interleukins (IL) -4, -5, -12, -13, -31 is studied in the genesis of immune disorders in AtD. Steady-state stress accompanying pruritic dermatitis contributes to the development of anxiodepressive conditions degrades quality of life, and stress-related increase of cortisol level may be essential in impairing the barrier function of the skin. Among the new approaches to the treatment of patients with AtD, the possibilities of using Selank, which represents the group of regulatory peptides and narrow-band phototherapy of the 311 nm range, are discussed.

Key words: atopical dermatitis; interleukins; cortisol; Selank; phototherapy.

For citation: Voronkova N.A., Dontsova E.V., Novikova L.A., Borzunova L.N. Atopic dermatitis: advancement and problems in understanding the essence of the disease and its treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):650–655.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>

For correspondence: Elena V. Dontsova — MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology; e-mail: ledn89@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authorsVoronkova N.A., <http://orcid.org/0000-0003-3716-233X>Dontsova E.V., <http://orcid.org/0000-0001-6119-2120>Novikova L.A. <http://orcid.org/0000-0003-3465-8348>Borzunova L.N., <http://orcid.org/0000-0001-8606-9006>

Received 31.07.2020

Атопический дерматит (АтД) (в англоязычной литературе — атопическая экзема) представляет собой полиэтиологическое, воспалительное, иммунно-опосредованное заболевание кожи с наследственной предрасположенностью, сопровождающееся зудом. Дан-

ным заболеванием в развитых странах страдают около 20% детей и примерно 5% взрослых [1]. В нашей стране распространенность АтД составила в 2018 г. 426,3 на 100 000 населения, а заболеваемость — 188,2 случая на 100 000 человек [2]. АтД значительно снижает каче-

ство жизни (КЖ) пациентов и является существенным бременем для экономики.

Этиология АтД как мультифакториального заболевания не может быть сведена к какой-то одной причине. Несомненным является иммуно-опосредованный характер заболевания, имеющий генетическую предрасположенность. Среди факторов, участвующих в формировании и манифестации АтД, показана роль дисфункции барьерной функции кожи, IgE-опосредованной гиперчувствительности, аллергических реакций к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* домашней пыли, плесневым грибам, токсинам *Staphylococcus aureus* [3]. Реализация патогенного влияния факторов внешней среды во многом определяется состоянием нервной, эндокринной и иммунной систем организма.

Генетические факторы. Исследования по секвенированию генома позволили выявить 4 хромосомных локуса, ассоциированных с развитием АтД: 1) комплекс эпидермальной дифференциации EDC (the epidermal differentiation complex) на 1-й хромосоме; 2) геномный регион, проксимальный по отношению к локусу LRRC32 на хромосоме 11; 3) локус RAD50/IL13 на 5-й хромосоме; 4) главный комплекс гистосовместимости на 6-й хромосоме [4]. Всего же описано более 30 генов-кандидатов, ответственных за иммунную регуляцию, в частности активацию Т-клеток.

В последние годы была обнаружена роль мутаций гена филаггрина в нарушении функций эпидермального барьера. Филаггрин является ключевым белком, который обеспечивает конечную дифференциацию клеток эпидермиса и формирование барьерной функции кожи. У больных АтД, по оценкам экспертов, LOF-мутация (loss-of-function) филаггрина выявлена в 25–50% случаев и имеет четкую связь с развитием атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита [5]. Недавние исследования позволили выдвинуть гипотезу о том, что дефект барьерной функции кожи у лиц с LOF-мутацией позволяет аллергенам пенетрировать эпидермис и взаимодействовать с антиген-презентирующими клетками, что ведет к развитию АтД либо бронхиальной астмы. Однако более половины случаев заболевания нельзя объяснить данной аномалией, что побуждает к проведению дальнейших генетических исследований.

Нарушение барьерной функции кожи. Среди молекулярных изменений, лежащих в основе дисфункции кожного барьера, описаны нарушения синтеза филаггрина, ингибиторов сериновой протеазы (ЛЕКТИ) и химотрипсин-подобного фактора рогового слоя кожи — SCCE, участвующих в процессах кератинизации и обеспечения защитных свойств кожи [6, 7]. Среди факторов, снижающих барьерную роль эпидермиса, изучаются повышенная активность пептидаз, дефицит ингибиторов протеаз, а также нарушение липидного состава кожи и ряд других [8]. Результатом этого является увеличение трансдермальной потери воды, сухость кожи и повышение pH.

Иммунные механизмы АтД. Многие годы АтД считался исключительно Th2-зависимым заболеванием, но накоплено уже достаточно свидетельств в пользу

участия в этом процессе и Th1-клеток [9]. В острую фазу кожного процесса основными эффекторными клетками являются Th2-лимфоциты, а при хронизации процесса отмечается преобладание Th1-иммунных реакций.

В генезе иммунных нарушений при АтД участвуют цитокины, регулирующие синтез IgE, — интерлейкины (ИЛ) -4, -5, -12, -13, -31, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [11]. Цитокины, необходимые для переключения иммунного ответа на синтез IgE, при участии сигнальной системы JAK/STAT стимулируют экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), ответственных за миграцию эозинофилов и мононуклеаров в очаги кожного воспаления. С гиперпродукцией Th2-клетками ИЛ-31 в последние годы связывают возникновение кожного зуда, а назначение моноклональных антител к рецептору ИЛ-31 значительно уменьшает его [12].

У пациентов с АтД кератиноциты приобретают способность синтезировать тимусо-стромальный лимфопоэтин (TSLP), который подает сигнал Т-лимфоцитам дифференцироваться преимущественно в сторону формирования Th2-клеток [10]. Таким образом, запускаются иммунные процессы с участием Th2-клеток и происходит выработка антигенспецифических IgE, гиперпродукция которых определяет развитие клинических проявлений АтД.

Уровни ИЛ в крови больных АтД меняются в зависимости от фазы патологического процесса и распространенности кожных проявлений: при обострении АтД у пациентов с распространенной формой заболевания повышается уровень сывороточных ИЛ-1, ИЛ-8, увеличение содержания в крови ИЛ-4 и ИЛ-8 отмечено при ограниченном варианте [11], а уровень ИЛ-17 повышается при стихании обострения [13].

Список ИЛ, принимающих непосредственное участие в иммунологических механизмах заболевания, расширяется: изучается роль ИЛ-24, ИЛ-37 и ряда других в инициации и поддержании кожного атопического воспаления [14].

Исследования последних лет выявили повышенные плазменные уровни IgE — ведущего маркера атопии — примерно у 80% пациентов с АтД [15]. Это позволяет рассматривать подобные случаи в качестве экзогенных вариантов дерматита. Однако остальные 20% определяются как IgE-независимые, т.е. эндогенного происхождения, что свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза АтД.

Роль гормонального дисбаланса. Накапливается все больше данных о существовании тесных связей между нейроэндокринными расстройствами, иммунными нарушениями и клиническими проявлениями аллергодерматозов. Отмечено, что у пациентов с АтД обострения заболевания часто происходят на фоне психоэмоционального перенапряжения [16]. В реализации ответа организма на стресс большое значение имеет реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и симпатической нервной системы. Было показано, что одним из доступных биомаркеров стресса может слу-

жить уровень кортизола в слюне [17], достоверно коррелирующий с индексом SCORAD, отражающим степень тяжести АтД, что свидетельствует о состоянии хронического стресса пациентов с АтД. Под влиянием стресса происходит снижение выработки дегидроэпандростерона, активация иммунного ответа со стороны Th1-клеток с последующим переключением на Th2-тип реагирования, в процессе которого нарастает продукция провоспалительных цитокинов, и увеличение тяжести кожного воспалительного процесса [18].

Было установлено, что у пациентов с АтД активность ГГН-оси коррелирует с тяжестью дерматита [19]. Однако обращает на себя внимание, что тяжелое течение АтД сопряжено со снижением базальной секреции кортизола [20]. У пациентов с АтД отмечены более низкие по сравнению со здоровыми лицами значения сывороточного кортизола при стимуляции с помощью АКТГ [21], что свидетельствует об истощении функциональных резервов коры надпочечников в условиях хронического стресса, создаваемого атопическим воспалением кожи и его клиническими проявлениями (зуд, шелушение, мокнутие).

В отношении гипоталамической регуляторной активности при АтД, определяемой по уровню АКТГ в крови, имеются немногочисленные и противоречивые данные. Так, в исследовании Z. Tehraninia с соавт. (2017) не было обнаружено достоверных различий по уровню АКТГ между пациентами с АтД и здоровыми лицами [22]. В работе M. Rupprecht и соавт. (1995) изучалась суточная секреция кортизола [23], а также ответ на стимуляцию с помощью кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) у пациентов с АтД и здоровых добровольцев. Авторы не выявили достоверных различий по суточной секреции кортизола между группами. В то же время ответ на стимуляцию у больных был значительно более сниженным, чем в контрольной группе, причем как со стороны кортизола, так и со стороны АКТГ.

Хронический стресс приводит к тому, что у больных снижается способность эндокринной системы адекватно реагировать на острые стрессовые ситуации, следствием чего является переключение иммунной системы с клеточного ответа на гуморальный [17].

Психосоматические аспекты АтД. Развитие соматического заболевания (АтД) с его симптомами, такими как кожный зуд, мокнутие, косметические дефекты (при появлении дерматита на открытых участках тела), оказывает психотравмирующее влияние, снижая КЖ. У больных АтД описан ряд пограничных психопатологических расстройств: тревожно-фобических, депрессивных, ипохондрических, истерических [24], которые могут наблюдаться как в самостоятельном виде, так и в различных сочетаниях: депрессивно-ипохондрические, тревожно-депрессивные и т.д.

В недавнем крупномасштабном исследовании J.I. Silverberg и соавт., проведенном в США в 2019 г. [25], было установлено, что АтД статистически значимо ассоциируется с повышенной тревожностью и депрессией — состояниями, которые плохо диагностируются в дерматологической практике. В метаанализе A.T.M. Ronnstad

и соавт. (2018) сравнивались шансы развития депрессии у больных АтД и лиц [26], не страдающих кожными заболеваниями. Авторы заключили, что существует достоверная связь между АтД и аффективными расстройствами у взрослых, что должно требовать особого внимания врачей при ведении такого контингента больных.

В патогенезе депрессии уделяется большое внимание нарушению обмена нейротрансмиттеров — норадреналина, серотонина и дофамина. В этой связи в исследовании A.K. Jaworek и соавт. (2020) изучалась связь сывороточного уровня серотонина с выраженностью депрессии у пациентов с АтД с индексом SCORAD > 50 [27], что свидетельствовало о тяжести дерматита. Уровень серотонина оказался достоверно более низким при более тяжелой депрессии. При этом в контрольной группе (лица, не страдающие АтД), где также отмечались случаи депрессивных расстройств, подобной связи не отмечено.

Среди психологических особенностей личности, предрасполагающих к развитию психосоматических заболеваний, внимание исследователей привлекает феномен алекситимии. Термин «алекситимия» в буквальном переводе с греческого означает «отсутствие слов для выражения чувств», т.е. нарушение вербализации ощущений и эмоций. Это понятие ввел в научную литературу P.E. Sifneos в 1973 г. Изучение алекситимии при различных видах патологии позволило установить, что это не просто личностная особенность, а триггерный фактор многих заболеваний, не только психических, но и соматических [28].

В последние годы исследователи обращают внимание на то, что наличие алекситимии у дерматологических больных затрудняет их психологическое функционирование в обществе [29]. В отдельных работах показано, что доля пациентов с алекситимией среди больных АтД достигает 47,5% [30]. Авторы выдвинули гипотезу, что пациенты с алекситимией, не способные вербально выразить свои болезненные ощущения, переживают более глубокий психологический дистресс, который может реализоваться в аффективном расстройстве — депрессивном или тревожно-депрессивном.

Однако результаты исследований о роли алекситимии в развитии и течении атопического дерматита немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Тревожно-депрессивные расстройства и нарушения КЖ, часто наблюдаемые у пациентов с АтД, во многом обусловлены кожным зудом. В происхождении зуда принимают участие нейропептиды, выделяемые нервными окончаниями. Среди них описана роль субстанции P, нейрокининов А и В [31]. Большой интерес представляет механизм регуляции активности нейропептидов с помощью эндогенных опиоидных пептидов — энкефалинов, β-эндорфина. Опиоидные субстанции способны уменьшать выброс нейропептидов и снижать восприимчивость чувствительных нервных окончаний, присутствующих в эпидермисе, тем самым снижая интенсивность зуда [32].

Имеются сообщения о снижении сывороточной концентрации β -эндорфина у пациентов с АтД [33]. Исследования в данном направлении открывают возможность поиска медикаментозных и немедикаментозных воздействий, способных повышать выработку эндогенных опиоидных пептидов и уменьшать кожный зуд.

Современные подходы к лечению пациентов с АтД. Клинические рекомендации предусматривают медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание [34]. Среди консервативных методов обязательным является использование увлажняющих и смягчающих средств (эмолентов), которые должны применяться часто (не менее 3–4 раз в день). В качестве наружной терапии предусмотрено применение топических глюкокортикостероидов (ГКС) в минимально эффективных дозах в течение 3–4 нед.

Для лечения среднетяжелых и тяжелых случаев АтД в случае резистентности к другим наружным средствам рекомендовано местное применение ингибиторов кальциневрина (такролимус и пимекролимус). В систематическом обзоре J. Cury Martins и соавт. (2015) приведены доказательства преимущества данного препарата в виде 0,1% мази перед низкодозовыми ГКС [35], 1% мазью пимекролимуса и 0,03% мазью такролимуса. При этом такролимус в форме 0,03% мази оказался более эффективным, чем ГКС и пимекролимус. Обе лекарственные формы такролимуса хорошо переносятся, не было отмечено случаев малигнизации либо атрофии кожи.

Для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью АтД в качестве системной терапии используется таргетный препарат — дупилумаб, представляющий собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается α -субъединицей рецептора ИЛ-4, блокируя функцию ИЛ-4 и ИЛ-13 — цитокинов, играющих роль важную роль в генезе atopического воспалительного процесса [36].

Проводятся исследования по оценке эффективности новых биологических препаратов — специфических блокаторов провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе АтД, — кризаборола, лебрикизумаба, тралокинумаба, тезепелумаба и др. [37]. Среди физиотерапевтических методов лечения в случаях средней и тяжелой степени заболевания наибольшую доказательную базу имеют методики фототерапии, основанные на применении ультрафиолетового (УФ) излучения [34].

Фототерапия УФ-диапазона оказывает многообразные лечебные эффекты на патологические процессы в коже: противовоспалительный, иммуносупрессивный, антипролиферативный [38]. Кроме того, УФ-лучи оказывают воздействие на липидные компоненты клеточных мембран благодаря своему влиянию на перекисное окисление липидов, влияют на функциональное состояние и количество клеток Лангерганса [39]. Имеются сообщения об уменьшении под влиянием УФ-лучей экспрессии рецепторов субстанции P и модуляции рецепторов NK-1, что сопровождается уменьшением выраженности atopического кожного воспаления [40].

В последние годы в дерматологии приоритет отдается применению более узких спектров излучения (311 нм), которым свойственны более избирательные эффекты в отношении кожных структур и меньшее количество побочных эффектов. Отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, под влиянием данного спектра УФ-излучения [11]. Благоприятное влияние узкополосной средневолновой УФ-терапии на цитокиновый профиль больных АтД (ИЛ-4, -5, -13) и эндотелин-1 было отмечено в исследовании Н.В. Алипова, А.Л. Бакулева (2017) [41].

Новые перспективы в лечении дерматологических заболеваний мультифакториальной природы, протекающих с участием психонейроиммунных механизмов, открывает использование препаратов из группы регуляторных пептидов. В настоящее время активно изучаются лечебные эффекты препарата Селанк, синтезированного на основе тафтцина, обладающего иммуно- и нейромодуляторной активностью [42]. Установлено, что Селанк способствует уменьшению болевого синдрома при вертеброгенных алгических синдромах [43], оказывает анксиолитическое действие при тревожных расстройствах [44], обладает стресс-протективным эффектом [45]. Препарат блокирует ряд ферментов, обеспечивающих деградацию эндогенных опиоидных пептидов, модулирует уровень моноаминов и их метаболитов в ЦНС, оказывает тормозное влияние на активность нейронов гиппокампа, что благоприятно влияет на психоэмоциональное состояние [42]. Действенным способом транспортировки пептидов в мозг стал интраназальный путь введения препарата, позволивший обойти гематоэнцефалический барьер [46].

Однако имеющиеся на сегодняшний день стандартные терапевтические методики не позволяют удовлетворить насущную потребность в эффективных, хорошо переносимых и персонализированных методах лечения АтД, ориентированных на основные механизмы патогенеза заболевания. В связи с этим признается необходимым поиск новых подходов для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с АтД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simon D., Wollenberg A., Renz H., Simon H-U. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019;178:207–218. DOI: 10.1159/000497383.
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):8–23. [Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Organization and results of medical care in the field of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):8–23. (in Russian)]
3. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., Eyerich K., Gilles S., Guttman-Yassky E. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2016;138:336–349.
4. Weidinger S., Willis-Owen S.A., Kamatani Y., Baurecht H., Morar N., Liang L. et al. A genome-wide association study of atopic

- dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum. Mol. Genet.* 2013;22(23):4841–56.
5. Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., Wang J., Polymeropoulos C., Birznieks G. et al. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.* 2020;17:10(1):2721. DOI: 10.1038/s41598-020-59627-7
 6. Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., Бабенкова Л.И., Данилова Л.Я., Якута С.Э. Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера. *Лечащий врач.* 2015;9:92–4. [Levasheva S.V., Etkina E.I., Gur'eva L.L., Babenkova L.I., Danilova L.Ya., Yakuta S.E. The role of the LEKTI serine protease inhibitor in regulating the integrity of the epidermal barrier. *Lechashchiy vrach.* 2015;9:92–4. (in Russian)]
 7. Круглова Л.С., Понич Е.С., Левшин Р.Н. Барьерная функция кожи: основные причины нарушений и методы коррекции. *Южно-Уральский медицинский журнал.* 2015;2:37–44. [Kruglova L.S., Ponich E.S., Levshin R.N. Barrier function of the skin: the main causes of disorders and methods of correction. *Yuzhno-Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;2:37–44. (in Russian)]
 8. Sicherer S.C., Leung D.Y. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2008. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123(2):319–327. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.025.
 9. *Атопический дерматит.* Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. М., 2016. [Atopic dermatitis. Clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Moscow, 2016. (in Russian)]
 10. Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P. et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013;155(2):285–95. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.057
 11. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. *Лечащий врач.* 2018;4:24–26. [Kosheleva I.V., Khasanova A.R. Modern therapeutic approaches to atopic dermatitis: the role of phototherapy and the search for new ways. *Lechashchiy vrach.* 2018;4:24–26. (in Russian)]
 12. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73(1):29–36. DOI: 10.1111/all.13239
 13. Brewer M.G., Yoshida T., Kuo F., Fridy S., Beck L.A., De Benedetto A. Antagonistic Effects of IL-4 on IL-17A-Mediated Enhancement of Epidermal Tight Junction Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;2120(17): E4070. DOI: 10.3390/ijms20174070
 14. Mitamura Y., Nunomura S., Furue M., Izuhara K. IL-24: A new player in the pathogenesis of pro-inflammatory and allergic skin diseases. *Allergol. Int.* 2020;69(3):405–411. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.003. [Epub ahead of print].
 15. Saunders S.P., Moran T., Floudas A., Wurlod F., Kaszlikowska A., Salimi M. et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:482–91.
 16. Suárez A.L., Feramisco J.D., Koo J., Steinhoff M. Psychoneuro-immunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm. Venerol.* 2012;92(1):7–15. DOI: 10.2340/00015555-1188
 17. Meštrović-Štefekov J., Novak-Bilić G., Kuna M., Pap N., Lugović-Mihčić L. Psychological Stress in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2018;26(4):297–303.
 18. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C., Peters E.M.J., Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J. Invest. Dermatol.* 2006;126(8):1697–1704.
 19. Елистратова И.В., Морозов С.Г. Измерение уровня кортизола в сыворотке крови больных атопическим дерматитом в зависимости от индекса SCORAD. В сб.: Неделя науки-2017. Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием. М., 2017:486–488. [Elistratova I.V., Morozov S.G. Measurement of the level of cortisol in the blood serum of patients with atopic dermatitis depending on the SCORAD index. Science Week-2017. Materials of the All-Russian Youth Forum with international participation. Nedelya nauki. Moscow, 2017:486–488. (in Russian)]
 20. Fukuda H., Suzuki T., Saotome A., Sode E., Mukai H. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum cortisol levels. *J. Dermatol.* 2013;40(1):43–47.
 21. Matsuda K., Katsunuma T., Iikura Y., Kato H., Saito H., Akasawa A. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(1):35–9.
 22. Tehranchinia Z., Rahimi H., Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatol. Pract. Concept.* 2017;7(4):25–29. DOI: 10.5826/dpc.0704a07. eCollection 2017 Oct.
 23. Rupprecht M., Hornstein O.P., Schlüter D., Schäfers H.J., Koch H.U., Beck G. et al. Cortisol, corticotropin, and beta-endorphin responses to corticotropin-releasing hormone in patients with atopic eczema. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20(5):543–51.
 24. Донцова Е.В. Оценка психосоматических нарушений у больных атопическим дерматитом и их динамика при проведении комплексного лечения с использованием дельтарана и низкоинтенсивной лазерной терапии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2):423–5. [Dontsova E.V. Evaluation of psychosomatic disorders in patients with atopic dermatitis and their dynamics during complex treatment using deltaran and low-intensity laser therapy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;18(2):423–5. (in Russian)]
 25. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H. et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br. J. Dermatol.* 2019;181(3):554–565. DOI: 10.1111/bjd.17683
 26. Ronnstad A.T.M., Halling-Overgaard A.S., Hamann C.R., Skov L., Egeberg A., Thyssen J.P. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;79(3):448–456.e30. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.017.
 27. Jaworek A.K., Jaworek M., Makara-Studzinska M., Szafranec K., Doniec Z., Szepietowski J. et al. Depression and Serum Content of Serotonin in Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;Jan 9. DOI: 10.1007/5584_2019_470. [Epub ahead of print].
 28. Провоторов В.М., Чернов Ю.Н., Лышова О.В., Будневский А.В. Алекситимия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(6):66–70. [Provotorov V.M., Chernov Yu.N., Lyshova O.V., Budnevskiy A.V. Alexithymia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2000;100(6):66–70. (in Russian)]
 29. Picardi A., Porcelli P., Mazzotti E., Fassone G., Lega I., Ramieri L. et al. Alexithymia and global psychosocial functioning: a study on patients with skin disease. *J. Psychosom. Res.* 2007;62(2):223–9.
 30. Орлов Е.В., Мостовая Л.И., Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Уровень тревожности и дерматологический индекс качества жизни больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;3:48–51. [Orlov E.V., Mostovaya L.I., Konnov P.E., Arsen'eva A.A. Anxiety level and dermatological index of quality of life in patients with atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2014;3:48–51. (in Russian)]
 31. Ревякина В.А., Агафонов А.С., Сенцова Т.Б., Фабрика М.П. Участие нейропептидов и β-эндорфина в патогенезе атопического дерматита. Оценка эффективности левосетиризина и его влияние на уровни нейропептидов у детей с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал.* 2010;2:74–80. [Revyakina V.A., Agafonov A.S., Sentsova T.B., Fabrika M.P. The participation of neuropeptides and β-endorphin in the pathogenesis of atopic dermatitis. Assessment of the effectiveness of levocetirizine and its effect on the levels of neuropeptides in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2010;2:74–80. (in Russian)]
 32. Гребенченко Е.И., Гушин И.С., Феденко Е.С. Механизм кожного зуда при атопическом дерматите. *Российский аллергологический журнал.* 2009;3:3–12. [Grebchenko E.I., Gushchin I.S., Fedenko E.S. The mechanism of skin itching with atopic dermatitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2009;3:3–12. (in Russian)]
 33. Донцова Е.В., Силина Л.В. Применение дельтарана в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2):381–4. [Dontsova E.V., Silina L.V. The use of deltaran in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;18(2):381–4. (in Russian)]
 34. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. М., 2020. [Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and

- Cosmetologists. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Union of Pediatricians of Russia. M., 2020. (in Russian)]
35. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;1(7):CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2.
 36. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Гаджиева М.К., Луценко Л.С. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры. *Практическая пульмонология.* 2019;(3):84–93. [Fomina D.S., Serdotetskova S.A., Gadzhieva M.K., Lutsenko L.S. The experience of using dupilumab in the treatment of bronchial asthma and atopic dermatitis in adults in real clinical practice: literature review and clinical examples. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2019;(3):84–93. (in Russian)]
 37. Смирнова Г.И. Актуальный атопический дерматит: проблемы и перспективы. *Российский аллергологический журнал.* 2017;14(4–5):30–9. [Smirnova G.I. Actual atopic dermatitis: problems and prospects. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2017;14(4–5):30–9. (in Russian)]
 38. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Мураховская Е.К. Фототерапия атопического дерматита УФА-лучами 370 нм. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;6:22–7. [Olisova O.Yu., Vladimirov V.V., Murakhovskaya E.K. Phototherapy of atopic dermatitis with UVA rays of 370 nm. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2013;6:22–7. (in Russian)]
 39. Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;3:25–7. [Monakhov S.A., Korchazhkina N.B., Olisova O.Yu. Narrow-wave phototherapy of 311 nm in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2012;3:25–7. (in Russian)]
 40. Ortiz-Salvador J.M., Pérez-Ferriols A. Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;996:279–286. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_23.
 41. Алипов Н.В., Бакулев А.Л. Сравнительная оценка влияния дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии на цитокиновый профиль и эндотелин-1 у детей, больных атопическим дерматитом. *Физиотерапевт.* 2017;6:10–15. [Alipov N.V., Bakulev A.L. Comparative evaluation of the effect of long-wave and narrow-band medium-wave UV therapy on the cytokine profile and endothelin-1 in children with atopic dermatitis. *Fizioterapevt.* 2017;6:10–15. (in Russian)]
 42. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия. *Нервные болезни.* 2016;4:52–57. [Skrebitskiy V.G., Kasyan A.P., Povarov I.S., Kondratenko R.V., Slominskiy P.A. The neuropeptide drug Selank: biological activity and fundamental mechanisms of action. *Nervnye bolezni.* 2016;4:52–57. (in Russian)]
 43. Лалаян Т., Коржавина Н. Селанк в лечении болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. *Врач.* 2014;9:30–34. [Lalayan T., Korzhavina N. Selank in the treatment of pain in the lumbosacral spine. *Vrach.* 2014;9:30–34. (in Russian)]
 44. Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Кост Н.В., Терисраелян А.Ю., Гушанская Е.В., Чобану И.К. и др. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом Селанк. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(6):33–40. [Medvedev V.E., Tereshchenko O.N., Kost N.V., Terisraelyan A.Yu., Gushanskaya E.V., Chobanu I.K. i dr. Optimization of the treatment of anxiety disorders with the peptide drug Selank. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(6):33–40. (in Russian)]
 45. Вербенко В.А., Шакина Т.А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата Селанк при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства. *Медицинский алфавит.* 2017;3:32(329):21–26. [Verbenko V.A., Shakina T.A. Features of anxiolytic and stress-protective action of the peptide drug Selank in the treatment of adaptation disorders and post-traumatic stress disorder. *Meditsinskiy alfavit.* 2017;3:32:21–26. (in Russian)]
 46. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Перспективы использования интраназального введения для доставки нейропептидов в головной мозг. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(2):3–15. [Shevchenko K.V., Nagaev I.Yu., Andreeva L.A., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F. Prospects for the use of intranasal administration for the delivery of neuropeptides to the brain. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2019;53(2):3–15. (in Russian)]

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Бокерия Л.А., Сокольская М.А., Шварц В.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России, 121552, Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения в развитых странах и являются ведущей причиной инвалидизации. Развитие информационных и телекоммуникационных технологий привело к качественным изменениям в различных сферах жизни общества, в том числе и в медицине. Понятия «цифровое и электронное здравоохранение», «телемедицина» стали активно использоваться в клинической практике. Интеграция в клинику «телекардиологии» как одного из направлений цифрового здравоохранения принесет несомненную пользу и врачам, и пациентам.

Применение информационно-телекоммуникационных технологий для реализации программ первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, кардиореабилитации, мониторингования показателей сердечно-сосудистой системы, образовательных программ является актуальным, перспективным и востребованным.

Ключевые слова: телемедицина; телекардиология; профилактика; дистанционный мониторинг; кардиореабилитация.

Для цитирования: Бокерия Л.А., Сокольская М.А., Шварц В.А. Современные тенденции использования информационно-телекоммуникационных технологий в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):656–664. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-656-664>

Для корреспонденции: Сокольская Мария Александровна — канд. мед. наук, научный сотрудник; e-mail: sokolskayam@mail.ru

Информация об авторах

Бокерия Лео Антонович — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, президент, <https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

Сокольская Мария Александровна — <https://orcid.org/0000-0002-6037-1327>

Шварц Владимир Александрович — д-р мед. наук, научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0002-8931-0376>

Bockeria L.A., Sokolskaya M.A., Shvartz V.A.

MODERN TENDENCIES IN THE USE OF INFORMATION AND TELECOMMUNICATION TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases still occupy a leading position in the mortality rate in advanced countries and are the main cause of disability. The development of information and telecommunication technologies has led to qualitative changes in various spheres of society, including medicine. The concepts of "digital and e-health care", "telemedicine" have come to be widely used in clinical practice. Integration of "telecardiology" as one of the areas of digital healthcare into the clinic will bring apparent benefits to both, medical staff and patients.

The use of information and telecommunication technologies for the implementation of programs for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, cardiac rehabilitation, monitoring of the cardiovascular system indicators, educational programs is relevant, promising and important.

Key words: telemedicine; telecardiology; prevention; remote monitoring; cardiac rehabilitation.

For citation: Bockeria L.A., Sokolskaya M.A., Shvartz V.A. Modern tendencies in the use of information and telecommunication technologies in the treatment of patients with cardiovascular diseases. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):656–664. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-656-664>

For correspondence: Maria A. Sokolskaya — MD, PhD, research associate; e-mail: sokolskayam@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Bockeria L.A., <https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

Sokolskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6037-1327>

Shvartz V.A., <https://orcid.org/0000-0002-8931-0376>

Received 02.08.2020

На протяжении многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре смертности населения в развитых странах и являются ведущей причиной инвалидизации трудоспособного населения. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире погибает более 17,9 млн

человек, что составляет около 31% от всех смертей [1]. В Российской Федерации около 36 млн человек страдают от болезней сердечно-сосудистой системы [2]. В Указе Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года» обозначены задачи в сфе-

ре демографического развития и здравоохранения. В том числе к ним относятся достижение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет, повышение качества жизни граждан старшего поколения; снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения [3].

Эффективность решения поставленных перед здравоохранением задач во многом зависит от успешной реализации как первичной профилактики, включающей борьбу с факторами риска, раннюю диагностику заболевания на основе персонализированной и предиктивной медицины, так и вторичной профилактики, которая необходима для пациентов с хроническими заболеваниями сердца и сосудов, включая когорту больных после выполненного кардиохирургического вмешательства.

Развитие информационных и телекоммуникационных технологий привело к качественным изменениям в различных сферах жизни общества, в том числе и в медицине. Такие понятия, как «электронное здравоохранение», «телемедицина», «мобильное здравоохранение», прочно вошли в клиническую практику во всем мире.

В Российской Федерации на сегодняшний день активно реализуется проект «цифровое здравоохранение» и уже создана система, осуществляющая трансфер инновационных решений в медицинские организации и поддержку отечественных разработок. По итогам заседания президиума Совета при Президенте России по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 2016 г. был утвержден паспорт приоритетного проекта «Электронное здравоохранение» [4].

Электронное здравоохранение

Электронное здравоохранение, или e-Health, включает в себя использование информационных телекоммуникационных технологий в клинической медицине, образовании, организации и управлении, профилактике и реабилитации [5].

Многоуровневый рынок электронного здравоохранения — это новая концепция возможностей по распределению услуг через информационные сети. Он предлагает пациентам, здоровым людям и потенциальным больным возможность одновременно пользоваться цифровым здравоохранением, а также нерегулируемыми медицинскими услугами. Клиенты и поставщики услуг подключаются к платформе через интернет и мобильные сети. Все это означает, что многоплановый рынок электронного здравоохранения и его услуги происходят в небезопасном информационном пространстве. Таким образом, становятся очевидными проблемы безопасности, конфиденциальности, медицинской этики и доверия и возникает необходимость разработки критериев оценки и сертификации функциональности, безопасности, конфиденциальности и надежности всех составляющих, участвующих в системе электронного здравоохранения [6].

Использование устройств электронного здравоохранения улучшает качество оказываемой медицинской помощи и экономически выгодно. В мировой литературе

появилось такое понятие «Technology Dream», где каждая буква в слове «dream» (с англ. — мечта) имеет свое значение. D (diagnostic surveillance of chronic diseases), то есть диагностика и наблюдение за хроническими заболеваниями, R (referral for remote imaging and sensor data review) — направление для удаленной визуализации и анализа данных этих устройств, E (education and engagement with social networks) — образование и взаимодействие с социальными сетями, A (automated feedback for compliance or behavioural modification) — автоматическая обратная связь для поддержки комплаенса пациентов, M (modelling advanced interventions) — моделирование расширенных вмешательств [7].

Телемедицина

Одним из ведущих направлений в электронном здравоохранении является телемедицина, которая позволяет решать важнейшие социально-значимые задачи. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), телемедицина — это предоставление услуг здравоохранения в условиях, когда расстояние является критическим фактором, работниками здравоохранения, использующими информационно-коммуникационные технологии для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценок, а также для непрерывного образования медицинских работников в интересах улучшения здоровья населения и развития местных сообществ [8]. Выделяют 4 варианта использования телекоммуникаций: телемедицинская консультация, телемониторинг функциональных показателей, телемедицинская лекция или семинар и телемедицинский консилиум. Основной целью телемедицины является предоставление клинической поддержки и улучшение здоровья населения. Для консультирования могут использоваться возможности телемедицины в виде обмена медицинскими данными в цифровой форме между лечащим врачом и консультантом или пациентом по электронной почте или через интернет-сервер.

В настоящее время идет процесс дифференциации клинической телемедицины, в практическое здравоохранение внедряются новые организационные и профилактические медицинские технологии в рамках кардиологической службы, выделено отдельное направление — телекардиология [9].

Мобильное здравоохранение

Мобильное здравоохранение, или m-Health, также является одним из направлений электронного здравоохранения. Его целью является предоставление мобильных и беспроводных технологий для информационной поддержки в области здравоохранения, оказания медицинских услуг и обеспечения здорового образа жизни. В него входят медицинские приложения, медицинские информационно-справочные службы, мобильные диагностические устройства, управление медицинскими данными и мобильная телемедицина для дистанционно-

го взаимодействия между врачами и для связи с пациентом [10, 11].

Широкое распространение во всем мире получили мобильные приложения, в той или иной мере отвечающие на вопросы, касающиеся проблемы здоровья. В области здравоохранения функционирует более 100 тысяч программных приложений, разработанных на платформах Android, iOS.

Существующие на сегодняшний день приложения условно можно разделить на 4 основные группы. Первая — для пациентов, сюда входят различные образовательные программы, программы здорового питания с подсчетом калорий, частоты сердечных сокращений, а также информация о заболевании. Эти приложения направлены на профилактику заболеваний, борьбу с вредными привычками и мотивацию к здоровому образу жизни. Ко второй группе относятся приложения, содержащие справочную информацию о различных медицинских устройствах, лекарственных препаратах, правилах приема лекарств, их побочных эффектах, взаимодействии препаратов друг с другом, а также медицинские калькуляторы. Третья группа предназначена для врачебной аудитории, она позволяет врачу получить доступ к информации о пациенте, осуществлять дистанционный мониторинг за его состоянием и контроль за выполнением медицинских рекомендаций и приемом лекарственных препаратов. База данных пациента может включать различные показатели инструментальных и лабораторных методов обследования (артериальное давление — АД, вес, сатурация кислорода, частота сердечных сокращений — ЧСС, уровень глюкозы и т.д.). Четвертая группа концентрирует приложения для информационной поддержки врачей и пациентов [11, 12].

Особенности терапевтического сотрудничества для пациентов с ССЗ

Для всех пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистой патологией, очень важно соблюдать врачебные рекомендации и принимать лекарственные препараты. В большинстве случаев лечение проводится амбулаторно, и основная ответственность за прием лекарств ложится на больного. В данной ситуации организация медицинской помощи играет важную роль в формировании терапевтического сотрудничества. Уровень комплаенса связан с регулярностью медицинских осмотров. При планировании программы терапии большое влияние должно уделяться диспансерному наблюдению с частыми осмотрами. В свою очередь регулярность посещения медицинского учреждения зависит от доступности медицинской помощи. Чем проще и удобнее пациенту ее получить, тем чаще он будет обращаться за помощью и лучше соблюдать медицинские рекомендации [13].

По данным ВОЗ, около 50% пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы не выполняют медицинские рекомендации и это, естественно, приводит к снижению эффективности лечения и прогрессированию заболевания [14]. В условиях кли-

нической практики приверженность больного врачебным рекомендациям зависит от сочетания различных факторов, которые взаимно усиливают или ослабляют влияние на комплаенс: психологических особенностей больного, клинической картины заболевания, программы лечения, социально-экономических факторов, факторов, связанных с организацией медицинской помощи. С точки зрения психологических факторов в формировании установки больного на начало и продолжение лечения главную роль играет внутренняя картина болезни. При всех формах сердечно-сосудистой патологии терапевтическое сотрудничество оказывается сложным в связи с длительностью, а зачастую пожизненностью терапии, необходимостью ежедневного приема лекарств [13].

В настоящее время для повышения приверженности пациентов к терапии используются различные подходы — это и образовательные программы для пациентов, и различные школы, психотерапевтические методики, разные способы напоминания о необходимости обследования и лечения (СМС-сообщения, звонки и письма). Одним из вариантов является обучение на расстоянии, или дистанционное обучение, которое включает в себя информационные брошюры, рассылаемые по электронной почте, использование интернет-сайтов, комплексных программ.

Стандартизированный подход к организации системы охраны здоровья, направленный на повышение эффективности управленческих и лечебно-диагностических решений в медицине, требует активного внедрения в клиническую практику информационно-коммуникационных технологий. Доказано достоверное увеличение приверженности к лечению (до 90%) у пациентов, активно использующих методы домашнего самоконтроля, а также снижение частоты госпитализаций, смертности среди больных с ССЗ на 20–25% по сравнению с традиционной технологией организации медицинской помощи.

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о более эффективной охране здоровья населения с использованием информационных технологий (ИТ) [15]. Положительный опыт клинического использования ИТ во всем мире позволил перевести медицину на новый уровень, успешно способствовать снижению количества осложнений, неблагоприятных исходов, улучшению качества жизни и уменьшению экономических затрат. Доказано, что повышение эффективности профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий достигается за счет динамического мониторинга состояния пациентов в виде долгосрочного наблюдения, контроля и коррекции ключевых параметров жизнедеятельности организма человека, обеспечения безопасности мероприятий домашней реабилитации.

Телемедицинские технологии в кардиологии и кардиохирургии

Применение телемедицинских технологий для кардиологических и кардиохирургических стационаров может базироваться на нескольких аспектах.

1. Дистанционное медицинское образование и поддержка клинических решений

В Российской Федерации в рамках государственных образовательных программ уделяется большое внимание обеспечению области здравоохранения высококвалифицированными специалистами. В связи с чем организовано непрерывное образование специалистов с помощью различных электронных образовательных курсов, программ повышения квалификации, дистанционных лекций, онлайн-трансляций кардиохирургических вмешательств из операционных ведущих клиник, обеспечения электронного доступа к медицинской литературе и конференциям [16].

Кроме того, развивается система поддержки научных клинических решений с помощью информационных технологий для проведения многоцентровых научных исследований, анализа результатов, обмена информацией между специалистами, создания профессиональных порталов по направлению кардиология и кардиохирургия [5].

2. Повышение доступности медицинской помощи

С помощью электронного здравоохранения пациенты с ССЗ могут получать высококвалифицированную медицинскую помощь независимо от места жительства и социального положения. Важной составляющей успешного лечения является преемственность на всех этапах: догоспитальный, госпитальный и этап после выписки из стационара не должны быть разрозненными. Маршрутизация пациента на протяжении всего лечения обеспечит получение пациентами своевременной медицинской помощи в необходимом объеме. В данной ситуации консультативно-диагностические центры телемедицины прочно зарекомендовали себя как эффективные с точки зрения медицины, а также экономически целесообразные технологии. Функционирование телемедицинских центров дает возможность для проведения телеконсультаций, телемедицинских консилиумов с целью определения и выбора необходимой тактики лечения и своевременного вызова на госпитализацию.

На сегодняшний день телемедицинские центры функционируют в разных городах Российской Федерации. Уже четверть века телемедицинские технологии используются в ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ. Ежегодно проводится большое количество телеконсультаций с участием ведущих специалистов центра. Так, в 2019 г. было организовано 1385 телеконсультаций и телеконсилиумов.

3. Мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы

Очень востребованным для пациентов с сердечно-сосудистой патологией является мониторинг физиологических параметров, таких как контроль ЧСС, АД, веса и других показателей.

Контроль ЧСС и ЭКГ с помощью электронных устройств и специальных приложений как в покое, так и в повседневной жизни пациентов позволяет следить

за состоянием сердечно-сосудистой системы, своевременно регистрировать нарушения ритма сердца, выявлять предикторы неблагоприятных исходов, оценивать эффективность проведенной операции и корректировать терапию [17–20].

Холтеровское мониторирование ЭКГ является «золотым стандартом» диагностики нарушений ритма сердца. Помимо стандартных холтеровских мониторов ЭКГ на сегодняшний день на мировом рынке представлено большое количество различных устройств для длительного мониторирования электрокардиограммы в режиме реального времени и дистанционно. В мировой практике используются как имплантируемые петлевые регистраторы, так и неинвазивные стратегии. Непрерывный или периодический мониторинг продолжительностью до 30 дней рекомендуется для бессимптомных пациентов, тогда как короткие записи актуальны для регистрации симптоматических эпизодов [7]. Их применение в клинической практике позволяет осуществлять контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, в том числе и у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце. Наиболее популярные в России устройства для дистанционного мониторирования ЭКГ представлены в таблице. Однако необходимо внимательно оценивать качество ЭКГ-сигнала и функциональные свойства при выборе устройства и приложения [21].

Дистанционное мониторирование работы имплантированных устройств (ЭКС, БВС, КВДФ, кардиомонитор) является перспективным направлением и активно используется в клинической практике [22–24].

Мобильные приложения и устройства, связанные со здоровьем, могут представлять полезные ресурсы как для врачей, так и для пациентов [25]. Однако необходимо помнить о том, что оценка качества и выбор потенциально полезного варианта крайне важны, чтобы получить достоверную правильную информацию и не подвергать пациента риску [7, 20].

Отдельно необходимо выделить группу пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые нуждаются в индивидуальных программах и мониторинге многочисленных параметров [26]. Благодаря дистанционному мониторингу и консультациям пациенты могут находиться под наблюдением специалиста в домашних условиях. Использование подобных инноваций позволяет уменьшить число повторных госпитализаций и улучшить качество жизни данной категории пациентов [27].

На сегодняшний день существует два основных направления телемедицины, которые помогают врачу в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Первый вариант — это обмен данными о состоянии пациента между двумя медицинскими специалистами или учреждениями, в мировой литературе называемый doc-to-doc. Считается, что он больше подходит для скрининга и динамического наблюдения за пациентами, которые проживают в удаленных регионах, где нет специализированных клиник. Второй вариант (doc-to-patient) предполагает непосредственную связь

Наиболее популярные в России устройства для дистанционного мониторинга ЭКГ

Название	Совместимость	Тип соединения	Устройство
Ritmer	iOS, Android	Bluetooth	
AliveCor KardiaMobile	iOS, Android	Bluetooth	
CardioQVARK	iOS, Android	USB	
HolterLive	Windows	Bluetooth	
Spyder	iOS, Android	USB	
ECG Dongle Кардиофлешка	iOS, Android	USB	
ЭКГ КардиРу2	Windows	USB	
QardioCore	iOS	Bluetooth	

врача и пациента, находящегося в домашних условиях, с использованием телемедицинских устройств. Пациент самостоятельно измеряет согласованные с врачом параметры жизнедеятельности и передает их специалисту. Описанный вариант контакта является дополнением к существующей амбулаторной помощи [28].

На основании анализа литературы становится очевидно, что обучение всех пациентов с сердечной недостаточностью ведению дневника самоконтроля, дистанционное мониторирование различных параметров, включающих ЭКГ, ЧСС, АД, вес, импеданс легких, является необходимой и перспективной стратегией [29–31]. Для раннего выявления симптомов декомпенсации у пациентов с ХСН может быть использован неинвазивный телемониторинг [24]. Поддержка медицинского специалиста, осуществляемая с помощью телефона или интернета, когда пациент может обсудить результаты и лечение, также имеет положительный эффект и оказывает помощь как самому пациенту, так и членам его семьи и является более эффективной стратегией, чем самоконтроль физиологических параметров без связи с врачом [27–30, 32]. Было показано, что большинство медицинских работников и сами пациенты относятся к участию в таком наблюдении положительно. В то же время необходимо принимать во внимание экономический, психологический и социальный статус самого пациента [33]. Очевидно, что пациенты, которые умеют и часто пользуются компьютером и смартфоном, имеют более высокий уровень образования и обладают лучшими навыками грамотности в области электронного здравоохранения [6].

В литературе представлены эффективные результаты комбинированного лечения пожилых пациентов с коморбидной патологией, которые включают мультисциплинарные телемедицинские программы [34].

4. Программа первичной и вторичной профилактики

Инновационные технологии в практике мирового здравоохранения меняют традиционные формы контакта врача с больным и тактику мероприятий по первичной и вторичной профилактике. Вместе с тем успех и эффективность медицинских инноваций во многом зависит от активного участия в них больных. Например, формирование здорового образа жизни, от которого, по данным ВОЗ, на 50% зависит здоровье населения, является задачей самого пациента [5]. В понятие «здоровый образ жизни» прежде всего включен перечень правил и действий, направленных на борьбу с вредными привычками и факторами риска развития и прогрессирования ССЗ, что в свою очередь составляет основу первичной профилактики. Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что мобильные приложения и СМС-сообщения являются эффективными средствами, которые влияют на повышение физической активности пациентов, изменение их образа жизни, формирование правильного питания, отказ от вредных привычек.

Во вторичной профилактике на первое место выступает взаимодействие врача и пациента, формирование стремления пациента улучшить свое состояние. Необ-

ходимо начинать обучение пациента еще на этапе госпитализации, что, несомненно, улучшает отдаленный прогноз и повышает приверженность к лечению. После выписки рекомендуется продолжить занятия, и это во многом помогает пациенту, который находится в привычной, домашней обстановке, внедрять полученные знания и навыки, направленные на укрепление здоровья и улучшение качества жизни, а также повышение удовлетворенности от проводимого лечения. Для подобного сценария необходимо сохранить возможность общения с врачом из стационара, так как наблюдение другого врача для пациента может стать психологической проблемой. Обязательным условием эффективного обучения считается его повторение и положительное подкрепление [13].

Приложения на смартфонах и различные компьютерные программы являются перспективным направлением для улучшения здоровья. Комплексный подход к ведению пациентов с артериальной гипертензией, включающий использование мобильных приложений, самоконтроль пациента и участие врача, несомненно, является перспективным. С помощью СМС-поддержки, периодических звонков, рекомендаций по образу жизни можно добиться лучших результатов. Были показаны повышение приверженности к гипотензивной и антитромботической терапии, увеличение физической активности, нормализация липидного профиля, более стабильные цифры АД у пациентов, которые находились под динамическим наблюдением с использованием приложений цифрового здравоохранения [10, 35, 36].

Для пациентов с коморбидной патологией течение хронических заболеваний связано с частыми повторными госпитализациями и повышением смертности. Таким пациентам необходимо получать информацию от разных медицинских специалистов, понимать основные симптомы заболевания. Зачастую они обращаются за первичной информацией в интернет, e-Health-технологии могут быть очень полезны в этой ситуации [37]. В исследовании авторами было показано, что для пациентов с сочетанными хроническими заболеваниями крайне важны и интересны приложения с информацией об их заболевании, где они могли бы пообщаться с пациентами с такой же патологией, а также обеспечивающие связь со специалистом и медицинским учреждением [38].

5. Программа кардиореабилитации

Одной из разработанных и наиболее востребованных на сегодняшний день программ является программа кардиореабилитации, которая экономически выгодна, мультисциплинарна и эффективна для индивидуального ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [39–41]. Использование программы позволяет снизить смертность пациентов и рекомендована Американским колледжем кардиологов (АСС) и Американской ассоциацией сердца (АНА). Программы послеоперационной внегоспитальной кардиореабилитации у больных после операций на открытом сердце улучшают качество жизни и прогноз. Однако, по данным ста-

тики, программа катастрофически мало используется в клинической практике, в нее включается лишь малая часть нуждающихся пациентов. В программу входят контроль веса, артериального давления, ЧСС, липидного профиля, консультации по режиму питания и физической активности, оказание психологической помощи, рекомендации по отказу от курения и регулярному приему назначенных лекарственных препаратов.

Мобильные технологии позволяют улучшить ситуацию. Все большее количество пациентов, в том числе пожилого возраста, пользуются мобильными телефонами и смартфонами, многие владельцы смартфонов имеют на своем телефоне приложения, связанные со здоровьем. Внедрение мобильных технологий для программы сердечной реабилитации должно включать все основные ее пункты [42–44].

В ряде исследований было показано, что эффективность кардиореабилитации на дому с помощью мобильных приложений не отличается по своей эффективности от традиционной реабилитации в условиях больницы. Это позволяет увеличить количество участников и улучшить прогноз и особенно актуально для пациентов, которые ограничены в возможностях регулярного посещения медицинского учреждения по разным причинам, в том числе по социально-экономическим.

Телереабилитационные программы могут быть применены для пациентов как после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), так и после кардиохирургических вмешательств. Они мотивируют пациентов к активному участию в программе, позволяют внедрить их в повседневную жизнь и чувствовать поддержку специалиста. Создание веб-портала для пациентов после кардиохирургических вмешательств обеспечит пациентов необходимой информацией [37, 38, 45–447].

Актуальным является участие пациентов с ССЗ в программах кардиореабилитации с целью стабилизации и нормализации их психоэмоционального статуса [10, 45]. Известно, что при ССЗ достаточно часто развивается депрессия, которая является стойкой и потенциально опасной, может носить хронический и рецидивирующий характер. По данным литературы, 15–20% пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ОКС и кардиохирургических вмешательств, имеют серьезные депрессивные расстройства, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами независимо от имеющихся факторов риска, необходимостью более частых госпитализаций и снижением качества жизни [48].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день разработка инновационных дистанционных технологий и алгоритмов взаимодействия различных уровней, видов и форм медицинской помощи больным ССЗ, их адаптация к условиям практического здравоохранения страны с целью повышения эффективности медицинской помощи и обеспечения преемственности в лечении больных является крайне актуальным направлением. Медицина будущего, в том числе и для пациентов с ССЗ, определяется сле-

дующими понятиями: предиктивность, превентивность, персонализация и индивидуальный подход к каждому больному, партнерство. Все эти аспекты могут быть реализованы в клинической практике с использованием инструментов цифрового здравоохранения.

С развитием современных информационных технологий становится все легче внедрять в клиническую практику телемедицинские программы профилактики, дистанционного мониторинга, кардиореабилитации пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы — это та категория пациентов, которая нуждается в постоянном наблюдении кардиолога, соблюдении медицинских рекомендаций, касающихся образа жизни, физической активности и проведения медикаментозной терапии.

События, происходящие в мировом масштабе, вынуждают врачей активно использовать имеющиеся возможности. Сейчас создается огромное количество мобильных приложений, компьютерных программ и различных устройств для лечения пациентов. Использование любого из них должно быть безопасным и эффективным. Поэтому для внедрения в клиническую практику необходимо провести крупномасштабные клинические исследования, которые позволят включать технологии электронного здравоохранения в мировые рекомендации по ведению пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. 2019. [2019-02-18]. Cardiovascular disease. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
2. Бокерия Л.А. (ред.) Здоровье России: Атлас. Вып. XV. М.: НИИЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2019:474. [Bokeria L.A. (ed.) Health of Russia: Atlas. Issue XV. Moscow: A.N. Bakulev NMRCCS; 2019:474. (in Russian)]. ISBN: 978-5-7982-0397-0
3. Указ Президента Российской Федерации «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» от 07.05.2018 № 204. [Decree of the President of the Russian Federation on national goals and strategic objectives for the development of the Russian Federation for the period up to 2024 dated 07.05.2018 № 204. (In Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: https://www.prilib.ru/en/item/1155783#v=d&z=2&n=5&i=10349926_doc1.tiff&y=456&x=567.5 (19 October 2020).
4. Паспорт приоритетного проекта «Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе внедрения информационных технологий» (приложение к протоколу президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 25.10.16 №9. [Passport of the priority project “Improving the processes of organizing medical care based on the introduction of information technologies” (Annex to the Protocol of the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and priority projects dated 25.10.16 № 9 (In Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.esccardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/ecg-portable-devices-example-of-e-health-strength-and-threats> (19 October 2020).
5. Лебедев Г.С., Зими́на Е.И., Короткова А.В. и др. Развитие интернет-технологий в здравоохранении Российской Федерации. *Панорама общественного здравоохранения*. 2019;5(1):99–121. [Lebedev G.S., Zimina E.I., Korotkova A.V. et al. Development

- of Internet technologies for health care in the Russian Federation. *Public health panorama*. 2019;5(1):99–121. (in Russian)]
6. Ruotsalainen P.S. Privacy, Trust and Security in Two-Sided Markets. In: Vimarlund V. E-Health Two Sided Markets. Implementation and business models. Ed. Elsevier; 2017:65–88.
 7. Bocchiardo M., Asteggiano R. ECG portable devices: example of e-Health strength and threats. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2020;18(25). [Electronic resource]. URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/ecg-portable-devices-example-of-e-health-strength-and-threats> (19 October 2020).
 8. WHO. A health telematics policy in support of WHO's Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997. Geneva, World Health Organization, 1998. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63857>.
 9. Владимирский А.В., Лебедев Г.С. Телемедицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018:301–308. [Vladymyrskyu A.V., Lebedev G.S. Telemedicina. Moscow, GEOTAR-Media; 2018:301–308. (in Russian)]. ISBN:978-5-9704-4195-4
 10. Kawu D., Koole M.A.C., van Dorth J.R., Tulevski I.I., Somsen G.A., Schijven M.P., Dohmen D.A.J., Bouma B.J., Mulder B.J.M., Schuurings M.J., Winter M.M. eHealth in patients with congenital heart disease: a review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018;16(9):627–634. DOI: 10.1080/14779072.2018.1508343
 11. Никитин П.В., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы. *Клиницист*. 2015;4(9):13–21. [Nikitin P.V., Muradyants A.A., Shostak N.A. Mobile healthcare services: possibilities, problems, prospects. *The Clinician*. 2015;4(9):13–21. (in Russian)]. DOI: 10.17 650/1818-8338-2015-10-4-13-21
 12. Chow C.K., Ariyaratna N., Islam S.M., Thiagalingam A., Redfern J. mHealth in Cardiovascular Health Care. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25:802–7. DOI:10.1016/j.hlc.2016.04.009
 13. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):4–12. [Danilov D.S. Therapeutic collaboration (compliance): Content of the definition, mechanisms of formation, and methods of optimization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):4–12. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2-4-12
 14. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003:212. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (19 October 2020).
 15. Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Наливаева А.В., Карпова Э.С. Информационно-коммуникационные технологии в медицине: современные тренды. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Nalivaeva A.V., Karpova E.S. Information and communication technologies in medicine: modern trends. *Modern problems of science and education*. 2016;3. (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24473> (19 October 2020).
 16. Драпкина О.М. Информационные технологии в кардиологии. Перспективы развития. *Российский кардиологический журнал*. 2013;4(102):23–7. [Drapkina O.M. Information technologies in cardiology: potential for further development. *Russ. J. Cardiol.* 2013;4(102):23–7. (in Russian)]
 17. Kawu D., Koole M.A.C., Winter M.M. et al. Advantages of mobile health in the management of adult patients with congenital heart disease. *Int. J. Med. Inform.* 2019;132:104011. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2019.104011
 18. Naser N., Tandir S., Begic E. Telemedicine in Cardiology — Perspectives in Bosnia and Herzegovina. *Acta Inform. Med.* 2017;25(4):263–266. DOI: 10.5455/aim.2017.25.263-266
 19. Seravalle G., Grassi G. Heart rate as cardiovascular risk factor. *Postgrad Med.* 2020;12:1–10. DOI: 10.1080/00325481.2020.1738142
 20. Orchard J., Neubeck L., Freedman B. et al. eHealth Tools to Provide Structured Assistance for Atrial Fibrillation Screening, Management, and Guideline-Recommended Therapy in Metropolitan General Practice: The AF-SMART Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8:e010959. DOI: 10.1161/JAHA.118.010959
 21. Coppetti T., Brauchlin A., Müggler S., Attinger-Toller A., Templin C., Schönroth F., Hellermann J., Lüscher T.F., Biaggi P., Wyss C.A. Accuracy of smartphone apps for heart rate measurement. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017;24(12):1287–93. DOI: 10.1177/2047487317702044
 22. Wechselberger S., Kronborg M., Huo Y. et al. Continuous monitoring after atrial fibrillation ablation: the LINQ AF study. *Europace*. 2018;1;20(FI_3):f312-f320. DOI: 10.1093/europace/euy038
 23. Parahuleva M.S., Soydan N., Divchev D. et al. Home monitoring after ambulatory implanted primary cardiac implantable electronic devices: The home ambulance pilot study. *Clin. Cardiol.* 2017;40(11):1068–75. DOI: 10.1002/clc.22772
 24. Brunetti N.D., Molinari G., Acquistapace F. et al. 2019 Italian Society of Cardiology Census on telemedicine in cardiovascular disease: a report from the working group on telecardiology and informatics. *Open Heart*. 2020;7(1): e001157. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001157
 25. Long S., Hasenfuß G., Raupach T. Internist (Berl). Apps in General Medicine: A topic for medical education? *Der Internist*. 2019;60(4):324–30. DOI: 10.1007/s00108-019-0568-9
 26. Piotrowicz E., Piepoli M.F., Jaarsma T. et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *Int. J. Cardiol.* 2016;1(220):408–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.277
 27. Мареев Ю.В., Зинченко А.О., Мясников Р.П. и др. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(9S):4–15. [Mareev Yu.V., Zinchenko A.O., Myasnikov R.P. et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(9S):4–15. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.n530
 28. Prescher S., Koehler J., Koehler F. e-Health in cardiology: remote patient management of heart failure patients. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2020;18(26). [Electronic resource]. URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/e-health-in-cardiology-remote-patient-management-of-heart-failure-patients>.
 29. Aamodt I.T., Lycholip E., Celutkienė J. et al. Self-Care Monitoring of Heart Failure Symptoms and Lung Impedance at Home Following Hospital Discharge: Longitudinal Study. *J. Med. Internet Res.* 2020;22(1):e15445. DOI: 10.2196/15445
 30. Sheppard J.P., Tucker K.L., Davison W.J. et al. Self-monitoring of Blood Pressure in Patients With Hypertension-Related Multimorbidity: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Am. J. Hypertension*. 2020;33(3):243–51. DOI:10.1093/ajh/hpz182
 31. Peng X., Su Y., Hu Z. et al. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure. A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12069. DOI: 10.1097/MD.00000000000012069
 32. Allemann H., Thylén I., Ågren S., Liljeroos M., Strömberg A. Perceptions of Information and Communication Technology as Support for Family Members of Persons With Heart Failure: Qualitative Study. *J. Med. Internet Res.* 2019;21(7):e13521. DOI: 10.2196/13521
 33. Aamodt I.T., Lycholip E., Celutkienė J. et al. Health Care Professionals' Perceptions of Home Telemonitoring in Heart Failure Care: Cross-Sectional Survey. *J. Med. Internet. Res.* 2019;21(2):e10362. DOI: 10.2196/10362
 34. Scalvini S., Bernocchi P., Zanelli E. et al.; Maugeri Centre for Telehealth and Telecare (MCTT). Maugeri Centre for Telehealth and Telecare: A real-life integrated experience in chronic patients. *J. Telemed. Telecare*. 2018;24(7):500–7. DOI: 10.1177/1357633X17710827
 35. Krackhardt F., Maier L.S., Appel K.F. et al. Design and rationale for the "Me & My Heart" (eMocial) study: A randomized evaluation of a new smartphone-based support tool to increase therapy adherence of patients with acute coronary syndrome. *Clin. Cardiol.* 2019;42(11):1054–62. DOI: 10.1002/clc.23254
 36. Киселев А.Р., Шварц В.А., Посненкова О.М. и др. Профилактика и лечение артериальной гипертензии в амбулаторных условиях с использованием мобильной телефонной связи и интернет-технологий. *Терапевтический архив*. 2011;83(4):46–52. [Kiselev A.R., Shvarts V.A., Posnenkova O.M. et al. Outpatient prophylaxis and treatment of arterial hypertension with application of mobile telephone systems and internet techniques. *Therapeutic Archive*. 2011;83(4):46–52. (in Russian)]
 37. Melholt C., Joensson K., Spindler H. et al. Cardiac patients' experiences with a telerehabilitation web portal: Implications for eHealth literacy. *Patient Educ. Couns.* 2018;101(5):854–61. DOI: 10.1016/j.pec.2017.12.017
 38. Dinesen B., Nielsen G., Andreasen J.J., Spindler H. Integration of Rehabilitation Activities Into Everyday Life Through Telerehabilitation: Qualitative Study of Cardiac Patients and Their Partners. *J. Med. Internet Res.* 2019;21(4):e13281. DOI: 10.2196/13281

39. Blair J., Corrigan H., Angus N.J. et al. Home versus hospital-based cardiac rehabilitation: a systematic review. *Rural Remote Health*. 2011;11(2):1532.
40. Würgler M.W., Sonne L.T., Kilsmark J. et al. Danish heart patients' participation in and experience with rehabilitation. *Scand. J. Public Health*. 2012;40(2):126–32. DOI: 10.1177/1403494811435487
41. Dalal H.M., Doherty P., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation. *BMJ*. 2015;351:h5000.
42. Ades P.A., Keteyian S.J., Wright J.S. et al. Increasing Cardiac Rehabilitation Participation From 20% to 70%: A Road Map From the Million Hearts Cardiac Rehabilitation. *Collaborative Mayo Clinic Proceedings*. 92(2):234–42. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.014
43. Thomas R.J., Beatty A.L., Beckie T.M. et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140:e69–89. DOI:10.1161/CIR.0000000000000663
44. Thorup C.B., Grønkjær M., Spindler H. et al. Pedometer use and self-determined motivation for walking in a cardiac telerehabilitation program: a qualitative study. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil*. 2016;8:24. DOI: 10.1186/s13102-016-0048-7
45. Spindler H., Leerskov K., Joensson K. et al. Conventional Rehabilitation Therapy Versus Telerehabilitation in Cardiac Patients: A Comparison of Motivation, Psychological Distress, and Quality of Life. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(3):E512. DOI: 10.3390/ijerph16030512
46. Dinesen B., Nonnecke B., Lindeman D. et al. Personalized telehealth in the future: A global research agenda. *J. Med. Internet Res*. 2016;18:e53. DOI: 10.2196/jmir.5257.
47. Fang J., Huang B., Xu D. et al. Innovative Application of a Home-Based and Remote Sensing Cardiac Rehabilitation Protocol in Chinese Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Telemed. J. E-Health*. 2019;25(4):288–93. DOI: 10.1089/tmj.2018.0064
48. Huffman J.C., Celano C.M., Beach S.R. et al. Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis. *Cardiovasc. Psychiatry and Neurology*. 2013;2013:695925. DOI: 10.1155/2013/695925

Поступила 02.08.2020

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Марчак Д.И.

ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ ИЗ ВЕНЕЧНОГО СИНУСА В ЭНДОВАСКУЛЯРНУЮ ХИРУРГИЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ДВУХЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 105203, Москва, Россия

Целью настоящего исследования стало обобщение, систематизация и расширенный анализ данных двухлетнего клинического применения внутрисердечной ЭКГ (ЭКГ-ВС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы.** В исследование на проспективной основе с 2018 по 2020 г. был включен 131 больной ИБС, которым в плановом порядке выполнялось коронарное стентирование. Мониторинг ишемии осуществлялся при помощи электрофизиологической записывающей системы со следующими настройками: объединение электродов в пять пар катод-анод с диапазоном частот 30–500 Гц, отсечением сигнала в 1 см, амплитудой 0,3 мВ/см. **Результаты.** По данным ROC-анализа чувствительность метода ЭКГ-ВС в случае возникновения депрессии сегмента ST составила 79,5%, специфичность — 100%; при элевации сегмента ST — 83% со специфичностью 100% по данным, полученным у 88 пациентов с односудистыми поражениями коронарных артерий (КА). Из 43 больных ИБС компрометация диагональной ветви и достоверная ишемическая динамика ($p < 0,05$) во внутрисердечном отведении CS 3–4 после установки стента в переднюю нисходящую артерию по данным ЭКГ-ВС наблюдалась у 11 (25,6%) пациентов, 9 (20,9%) из которых было выполнено успешное провизорное стентирование, а 2 (4,6%) больным потребовалась имплантация второго стента. **Заключение.** ЭКГ-ВС является перспективным методом выявления ишемии миокарда у больных ИБС и позволяет оптимизировать интервенционное вмешательство в области бифуркации КА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; внутрисердечная электрокардиография; ЭКГ; мониторинг ишемии.

Для цитирования: Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Марчак Д.И. Внедрение электрокардиографии из венечного синуса в эндоваскулярную хирургию коронарных артерий: двухлетний опыт клинического применения метода. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):665–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-665-674>

Для корреспонденции: Ермаков Дмитрий Юрьевич — аспирант, e-mail: ermakov.cardiology@gmail.com

Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu., Marchak D.I.

IMPLEMENTATION OF ELECTROCARDIOGRAPHY FROM THE CORONARY SINUS IN INTERVENTIONAL TREATMENT OF CORONARY ARTERIES: TWO-YEAR EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION OF THE METHOD

Institute for Additional Training of Doctors of Pirogov National Medical and Surgical Center, 105203, Moscow, Russia

The aim of this study was to summarize, systematize, and extend analysis of data of two-year clinical use of intracardiac ECG (ECG-CS) in patients with coronary artery disease. **Material and methods.** 131 patients with coronary artery disease who underwent a planned coronary stenting were included in a prospective study from 2018 till 2020. Ischemia was monitored with the use of electrophysiological recording system with the following settings: combining electrodes into five cathode-anode pairs with a frequency range of 30–500 Hz, signal cut-off of 1 cm, and an amplitude of 0.3 mV/cm. **Results.** According to the ROC-analysis, the sensitivity of the ECG-CS method in case of ST segment depression was 79.5%, the specificity was 100%; with ST segment elevation — 83% with a specificity of 100%, according to data obtained in 88 patients with single-vessel disease of the coronary arteries (CA). Out of 43 patients with coronary artery disease, compromise of the diagonal branch and significant ischemic dynamics ($p < 0.05$) in the intracardiac lead CS 3–4 after stent placement in the ADA according to ECG-CS was observed in 11 (25.6%) patients, in 9 (20.9%) of which successful provisional stenting was performed, and 2 (4.6%) patients required implantation of the second stent. **Conclusion.** ECG-CS is a promising method for detecting myocardial ischemia in patients with coronary artery disease and allows to optimize intervention in the area of coronary artery bifurcation.

Keywords: ischemic heart disease, intracardiac electrocardiography, ECG, ischemia monitoring.

For citation: Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu., Marchak D.I. Implementation of electrocardiography from the coronary sinus in interventional treatment of coronary arteries: two-year experience of clinical application of the method. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):665–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-665-674>

For correspondence: Ermakov Dmitry Yuryevich — graduate student; e-mail: ermakov.cardiology@gmail.com

Information about authors

Shevchenko Yu.L., orcid.org/0000-0001-7721-315X

Ermakov D.Yu., orcid.org/0000-0002-8479-8405

Marchak D.I., orcid.org/0000-0003-2482-0946

Болезни системы кровообращения (БСК) — значимая медико-социальная проблема вследствие высокой инвалидизации и смертности населения. Преобладает в структуре заболеваемости БСК в России ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1].

Увеличение количества рентгенохирургических вмешательств при стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий (КА) создает вектор для развития существующих и внедрения новых методов выявления ишемии миокарда (ИшМ) [2]. В условиях рентгеноперационной в связи с отсутствием возможности наложения электродов грудных отведений, которые затрудняют визуализацию при рентгеноскопии, существующие методики регистрации ЭКГ не позволяют в полной мере оценить степень ИшМ [2, 3].

Перспективным решением данной проблемы стало внедрение унифицированного метода внутрисердечной электрокардиографии в рентгенохирургию. Академиком РАН, профессором Ю.Л. Шевченко в 2018 г. в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова (Москва) был предложен, разработан и применен на практике метод электрокардиографии из коронарного синуса с использованием электрофизиологической записывающей системы для непрерывного мониторинга ИшМ при эндоваскулярных вмешательствах на КА [4–9].

Целью настоящего исследования стало обобщение, систематизация и расширенный анализ данных двухлетнего клинического применения внутрисердечной ЭКГ (ЭКГ-ВС) у больных ИБС на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения в условиях работы многопрофильного стационара.

Материал и методы

В исследование на проспективной основе с 2018 по 2020 г. был включен 131 больной ИБС, которым в плановом порядке выполнялось коронарное стентирование на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и дополнительную инвазивную манипуляцию по установке внутрисердечного электрода в венечный синус сердца. Нами также было получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Клиническими критериями включения в исследование являлись стабильная стенокардия напряжения; ишемия миокарда, доказанная при помощи нагрузочных проб; гемодинамически значимый стеноз КА по данным коронароангиографии (КАГ).

Критериями исключения были нестабильная стенокардия; исходные нарушения ритма и проводимости; митральная недостаточность III–IV степени; нарушение функции почек (уровень креатинина > 200 мкмоль/л); противопоказания к проведению стандартной антиагрегантной терапии; аортокоронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе; окклюзирующее поражение КА.

У пациентов с простым однососудистым поражением коронарного русла (КР) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) осуществлялась по стандартной методике. У больных с бифуркационными стенозами КА коронарное стентирование выполнялось по методу провизорного стентирования или, в случае необходимости, бифуркационного стентирования. ЧКВ осуществлялось на фоне постоянного мониторинга ЭКГ в 3 стандартных и 3 усиленных отведениях от конечностей пациента, пульсоксиметрии и непрямого измерения артериального давления с интервалом 5–10 мин с помощью многопараметрического конфигурированного монитора Datex-Ohmeda Cardiocap/5 (GE).

ЭКГ из венечного синуса: принцип метода и оборудование

Согласно теоретическим и экспериментальным моделям кардиоэлектрического поля, формирование систолических и диастолических токов повреждения миокарда при ишемии обуславливают четыре возможных типа распределения потенциалов: потенциал покоя (ПП) ишемизированной области меньше (по модулю), чем ПП области с нормальной перфузией — гипополяризация; потенциал покоя области повреждения выше (по модулю), чем ПП области нормальной перфузии — гиперполяризация; потенциал возбуждения (ПВ) патологической области меньше ПВ здоровой области — гипополяризация; ПВ поврежденной области выше, чем ПВ здоровой области — гипердеполяризация. При этом возможен синергизм первого и третьего типов смещения потенциала действия.

Установка внутрисердечного электрода (ВЭ) в венечный синус позволяет выявлять разность потенциалов на парах катод–анод электрода в момент снижения коронарной перфузии, которая выражается на внутрисердечных отведениях ЭКГ как смещение сегмента *ST* относительно изолинии. При этом амплитуда отклонения коррелирует со степенью ишемии, а направление отклонения (депрессия или элевация) — с локализацией ишемического очага и зарядом поврежденной области.

Для осуществления инвазивного интраоперационного анализа ИшМ в нашем исследовании была использована электрофизиологическая записывающая система WorkMate (St. Jude Medical). Катетеризация венечного синуса выполнялась через подключичную вену с установкой интродьюсера 7F. Под рентгеновским контролем в левой косої проекции в коронарный синус устанавливался внутрисердечный 10-канальный электрод CS. Для получения точных диагностических результатов в отношении ИшМ мы использовали биполярный режим EPRS со следующими настройками: объединение электродов в пять пар катод–анод с диапазоном частот 30–500 Гц, отсечением сигнала в 1 см, амплитудой 0,3 мВ/см. Цифровой анализ полученных данных осуществлялся при помощи компьютерной программы EP WorkMate Recording System v.4.3.2.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере MSI с использованием при-

ложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей: структуры (p), средних величин (M) и стандартных отклонений ($\pm sd$). Количественные переменные описывались следующими статистиками: количеством пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$, величина p , меньшая или равная заданному уровню, свидетельствует о статистической значимости результата. Данные изображены на диаграммах размаха. Также был выполнен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности метода для различных точек разделения.

Результаты

На первом этапе исследования нами была оценена возможность применения метода ЭКГ-ВС при эндоваскулярных вмешательствах на неосложненных однососудистых поражениях КР у 88 больных ИБС, а также проведено определение его чувствительности и специфичности в отношении ИшМ. Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-ю группу составили 32 (36,4%) пациента с изолированным поражением передней нисходящей артерии (ПНА), во 2-ю группу вошли 27 (30,6%) больных со стенотическим поражением огибающей артерии (ОА); 3-ю группу составили 29 (33%) человек с атеросклеротическим поражением правой коронарной артерии (ПКА).

Всем 88 (100%) пациентам диагноз ИБС был поставлен на основании клинического обследования с анализом жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективных методов исследования и проведения стрессовых проб.

По клинико-анамнестическим данным пациенты трех групп достоверно не отличались (табл. 1).

Преобладал правый тип коронарного кровоснабжения — у 73 (82,9%) пациентов. Степень стеноза и его протяженность составили $81 \pm 10,3\%$ и $8,9 \pm 3,3$ мм соответственно. Во всех группах среди типов поражений преобладали В1 и В2: 29 (32,9%) и 38 (43,2%); тип А встречался у 10 больных (11,4%) и тип С — у 10 (11,4%) согласно классификации АСС/АНА. Ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Достоверными критериями ишемии по ЭКГ-ВС считались изменения сегмента ST в двух смежных отведениях свыше 0,1 мВ. Непосредственно после установки электрода в венечный синус до введения инструментов в коронарное русло ишемических изменений у пациентов всех трех групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Перед установкой стента 18 (56%) пациентам из 1-й группы проводили преддилатацию зоны стеноза КА баллонным катетером. Во время баллонной инфляции передней нисходящей артерии (ПНА) ишемические изменения ($p < 0,05$) были зарегистрированы на ЭКГ,

полученной с помощью внутрисердечного электрода. Депрессия сегмента ST была зафиксирована в отведениях CS 1–2 и в среднем составила $0,09 \pm 0,02$ мВ, в CS 3–4: $0,09 \pm 0,05$ мВ. Элевация сегмента ST регистрировалась в отведениях CS 1–2 — $0,1 \pm 0,04$ мВ, CS 3–4 — $0,1 \pm 0,05$ мВ (рис. 2). Поверхностная ЭКГ достоверной ИшМ не выявила.

Во время стентирования ПНА изменения в стандартных отведениях были недостоверными. ЭКГ-ВС выявила достоверную ($p < 0,05$) депрессию сегмента ST в отведе-

Таблица 1

Дооперационная характеристика больных по клинико-анамнестическим данным

Критерий	Количество
Всего пациентов, n (%)	88 (100)
Мужчины, n (%)	68 (77,3)
Женщины, n (%)	20 (22,7)
Средний возраст, годы	$57,4 \pm 2,1$
ФК, n (%)	
I	0
II	53 (60,2)
III	35 (39,8)
IV	0
Артериальная гипертензия, n (%)	58 (65,9)
Сахарный диабет, n (%)	13 (14,8)
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	2 (2,3)
Гиперлипидемия, n (%)	54 (61,4)
Ожирение, n (%)	47 (53,4)
Курение, n (%)	41 (46,6)

Таблица 2

Ангиографическая характеристика больных

Показатель	Количество
Всего пациентов, n (%)	88 (100)
Тип кровоснабжения миокарда, n (%)	
правый	73 (82,9)
левый	9 (10,2)
сбалансированный	6 (6,9)
Пораженный бассейн, n (%)	
ПНА	32 (36,4)
ОА	27 (30,6)
ПКА	29 (33)
Степень стеноза, %	$81 \pm 10,3$
Протяженность поражения, мм	$8,9 \pm 3,3$
Должный диаметр артерии, %	$3,1 \pm 0,4$
Типы поражения по АСС/АНА, n (%)	
тип А	10 (11,4)
тип В1	29 (32,9)
тип В2	38 (43,2)
тип С	11 (12,5)
SYNTAX Score I	
ПНА	$8,34 \pm 1,58$
ОА	$4,87 \pm 1,91$
ПКА	$2,76 \pm 0,71$

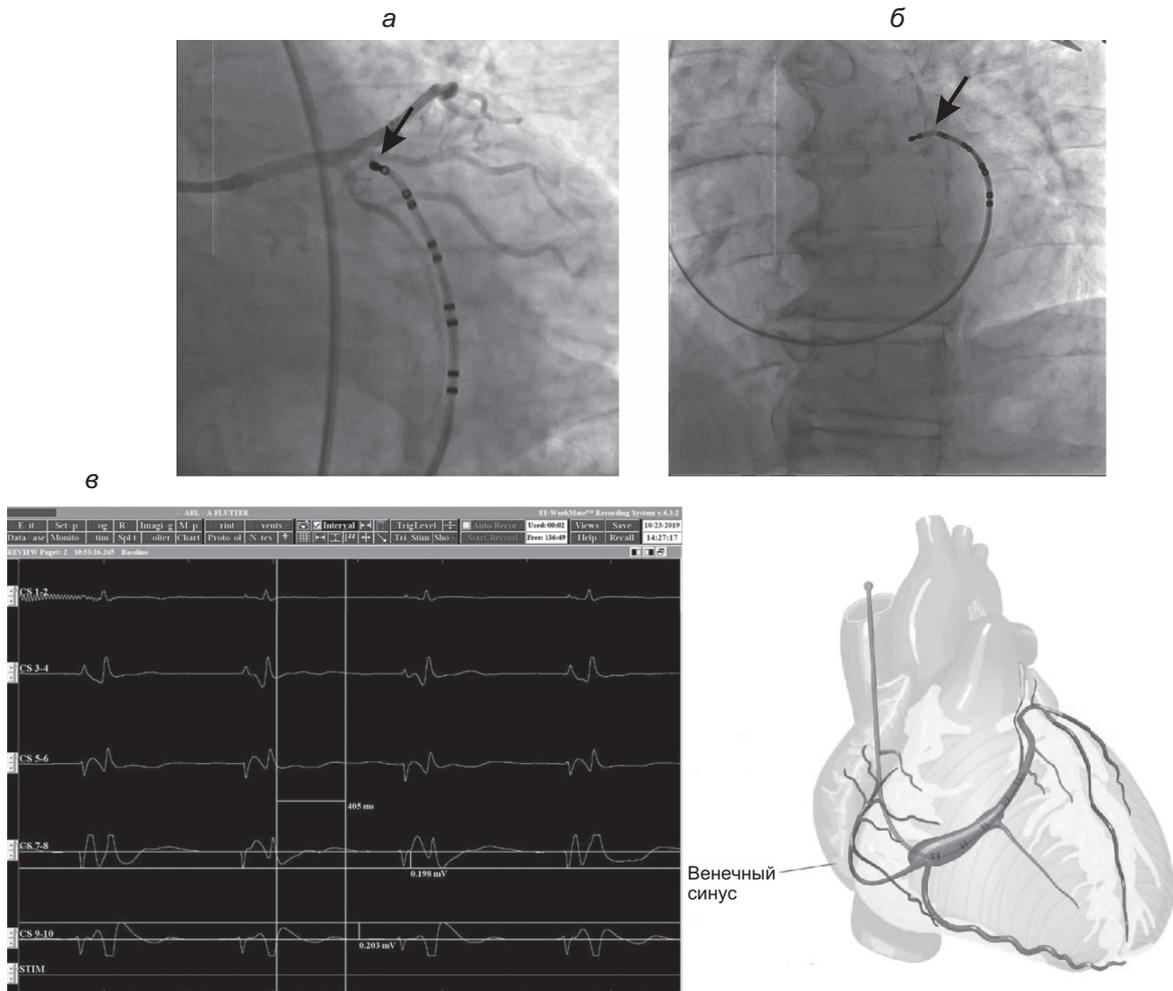


Рис. 1. Внутрисердечный электрод (а, б — указано стрелками), ЭКГ из венечного синуса (в)

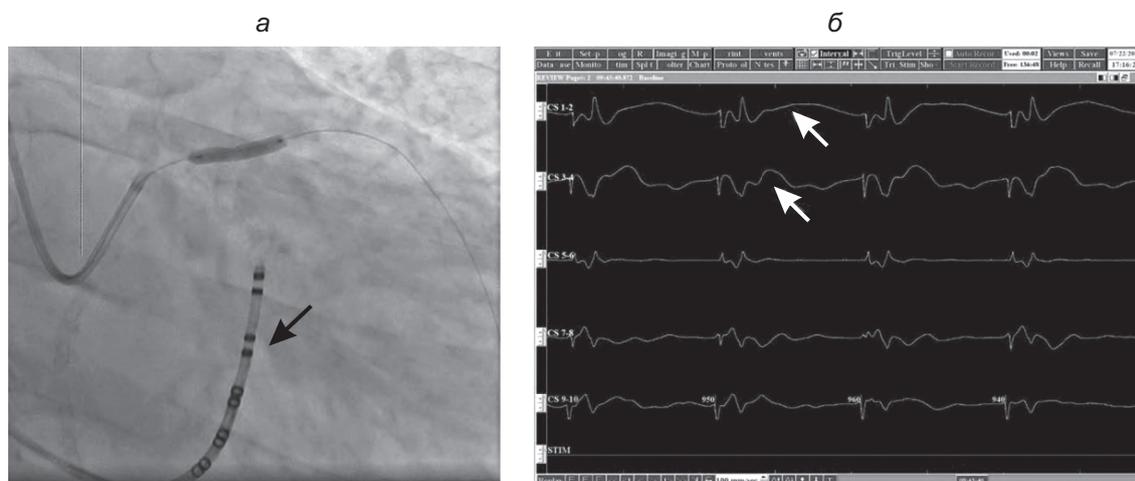


Рис. 2. Имплантация стента в ПНА: а — стрелкой указан ВЭ. Элевация сегмента ST во время установки стента в ПНА: б — указано стрелками

ниях CS 1–2 ($0,12 \pm 0,03$ мВ), CS 3–4 ($0,1 \pm 0,02$ мВ); элевация — $0,14 \pm 0,04$ мВ и $0,11 \pm 0,02$ мВ соответственно (рис. 3).

Во 2-й группе предилатация зоны стеноза была проведена 17 (63%) пациентам. При вмешательстве в бассейне ОА (рис. 4) во время баллонной инфляции ишемические

изменения ($p < 0,05$) были зарегистрированы на ЭКГ-ВС. Депрессия сегмента ST была зафиксирована в отведениях CS 3–4 — $0,08 \pm 0,03$ мВ, в CS 5–6 — $0,09 \pm 0,04$ мВ. Элевация сегмента ST регистрировалась в тех же отведениях и в среднем составила $0,1 \pm 0,04$ мВ, $0,12 \pm 0,05$ мВ. Поверхностная ЭКГ достоверной ИШМ не выявила.

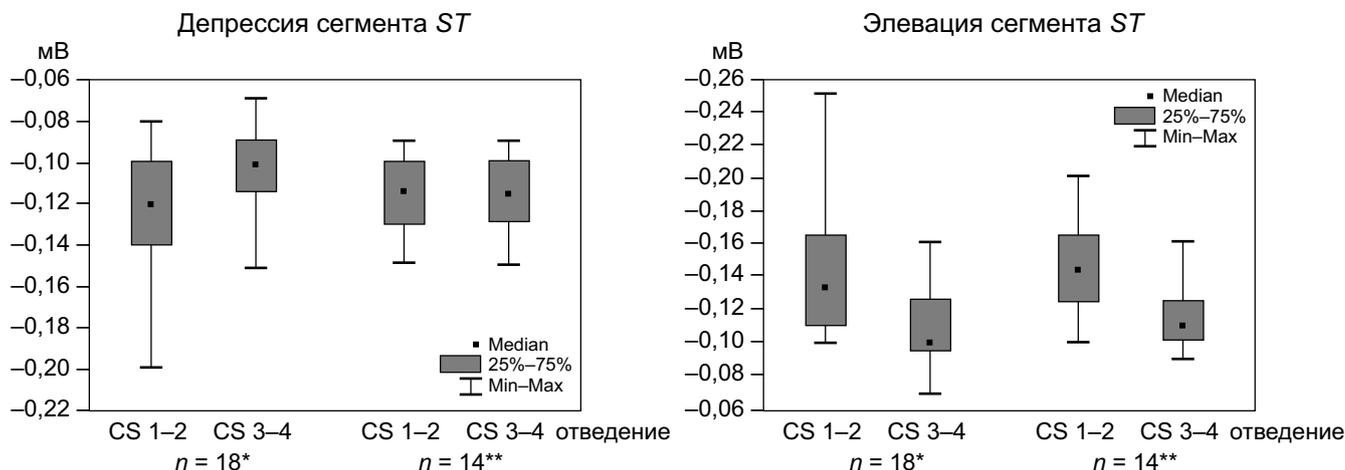


Рис. 3. Динамика сегмента ST ЭКГ-BC во время стентирования ПНА: * после баллонной окклюзии, ** после прямого стентирования

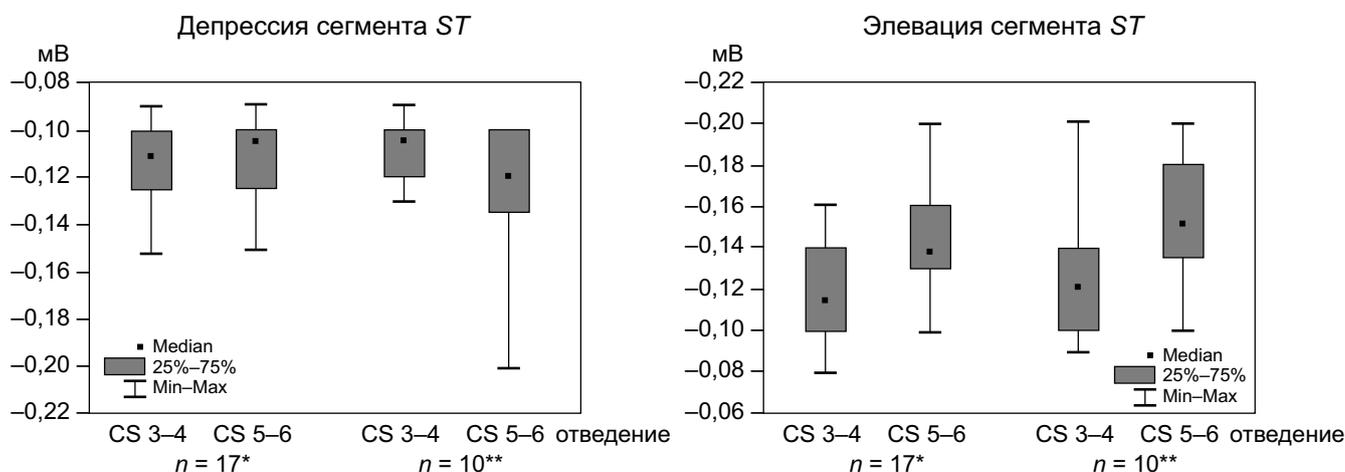


Рис. 4. Динамика сегмента ST ЭКГ-BC во время стентирования ОА: * после баллонной окклюзии, ** после прямого стентирования

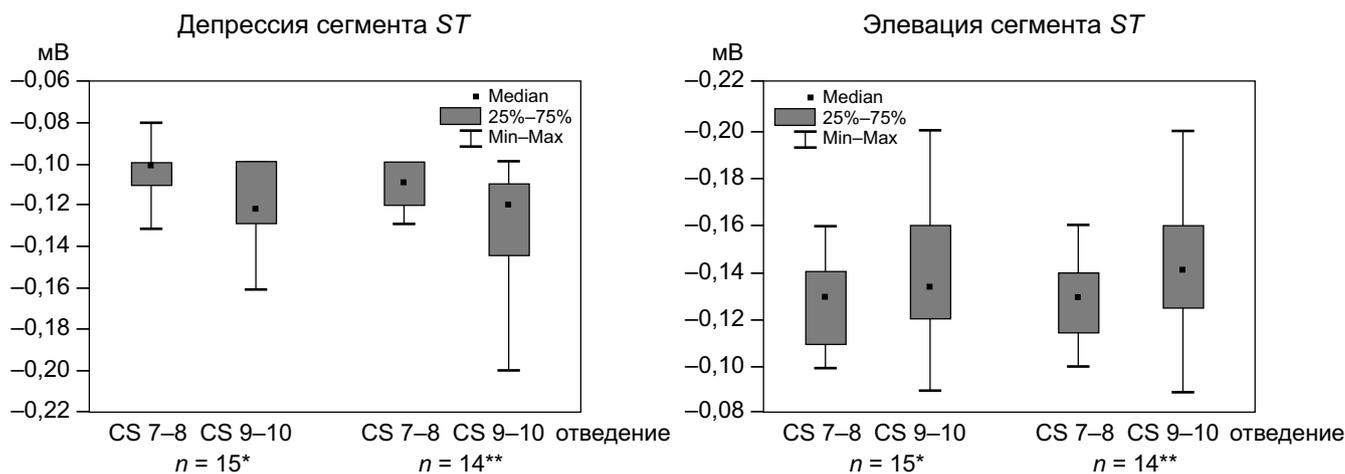


Рис. 5. Динамика сегмента ST ЭКГ-BC во время стентирования ПКА: * после баллонной окклюзии, ** после прямого стентирования

Во время стентирования ОА в стандартных отведениях диагностических критериев не выявлено. Внутрисердечная ЭКГ выявила депрессию сегмента ST в отведениях CS 3-4 — $0,11 \pm 0,02$ мВ, в CS 5-6 — $0,11 \pm 0,02$ мВ;

элевация — $0,12 \pm 0,02$ мВ и $0,15 \pm 0,03$ мВ ($p < 0,05$) соответственно.

В 15 случаях (52%) перед установкой стента пациентам 3-й группы проводили преддилатацию зоны

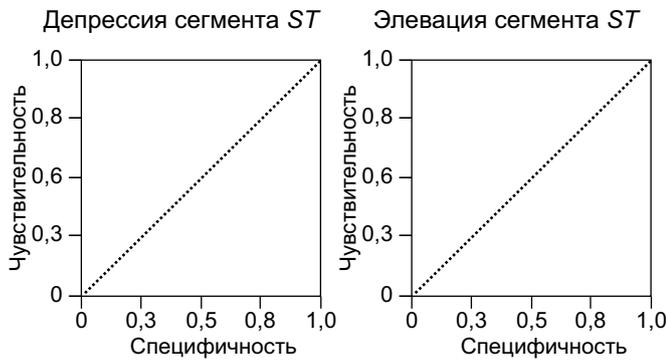


Рис. 6. ROC-анализ

стеноза. Во время баллонной инфляции во время вмешательства в бассейне правой коронарной артерии (ПКА) ишемические изменения ($p < 0,05$) были зарегистрированы на ЭКГ-ВС. Депрессия сегмента *ST* была зафиксирована в отведениях CS 7–8 и в среднем составила $0,09 \pm 0,04$ мВ, в CS 9–10 — $0,14 \pm 0,05$ мВ. Элевация сегмента *ST* регистрировалась в тех же отведениях: $0,12 \pm 0,03$ мВ, $0,12 \pm 0,05$ мВ соответственно. Поверхностная ЭКГ достоверной ишемии миокарда не выявила ($p > 0,05$).

Во время стентирования ПКА в стандартных отведениях изменения были неспецифические. Интракардиальная ЭКГ выявила депрессию сегмента *ST* в отведениях CS 7–8 — $0,1 \pm 0,01$ мВ, CS 9–10 — $0,12 \pm 0,02$ мВ; элевацию в CS 7–8 — $0,13 \pm 0,02$ мВ, в CS 9–10 — $0,14 \pm 0,03$ мВ ($p < 0,05$) соответственно (рис. 5).

После стентирования во всех группах по данным ЭКГ, снятой по стандартной методике и с использованием внутрисердечного электрода, ишемических изменений выявлено не было ($p > 0,05$).

Разницы по амплитуде у больных с предилатацией стеноза и теми пациентами, которым выполнялось прямое коронарное стентирование, во всех трех группах выявлено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о высокой точности диагностического метода ЭКГ-ВС.

Частота выявленной депрессии и элевации сегмента *ST* во всех трех группах не различалась и составила 48% и 52% ($p > 0,05$) соответственно.

Чувствительность метода ЭКГ-ВС по данным ROC-анализа в случае возникновения депрессии сегмента *ST* составила 79,5%, специфичность 100%. При регистрации элевации сегмента *ST* на внутрисердечной кардиограмме чувствительность метода составила 83% со специфичностью 100% (рис. 6).

Следующим этапом мы проанализировали возможности ЭКГ-ВС при лечении 43 пациентов с «ложными» бифуркационными поражениями (БП) ПНА без гемодинамически значимых стенозов диагональных ветвей. У больных с БП этап хирургического доступа не отличался от методики прямого стентирования. Имплантация коронарного стента в зону стеноза магистрального сосуда осуществлялась с защитой боковой ветви (БВ) по методу «зажатого проводника», затем проводилась оценка степени компрометации устья диагональной ветви.

При значимом усугублении стеноза диагональной ветви (ДВ) по данным КАГ, наличии жалоб пациента на загрудинную боль, появлении ишемической динамики по ЭКГ-ВС выполнялось бифуркационное коронарное вмешательство по методу провизорного стентирования. В случае неэффективности kissing-дилатации, сохранения значимого устьевого стеноза ДВ, развития диссекции боковой ветви, появления отрицательной динамики по ЭКГ-ВС проводилось полное бифуркационное стентирование. После окончания вмешательства выполнялась контрольная КАГ минимум в двух ортогональных проекциях и при получении удовлетворительного ангиографического результата удаление инструментов. Клинико-anamnestические и ангиографические данные пациентов представлены в табл. 3.

Все диагональные ветви в области БП были гемодинамически значимы: диаметр устья ДВ соста-

Таблица 3

Дооперационная характеристика больных по клинико-анамнестическим данным

Критерий	Количество
Количество пациентов	43
Мужчины, <i>n</i> (%)	31 (72,1)
Женщины, <i>n</i> (%)	12 (27,9)
Средний возраст, годы	$56,3 \pm 4,2$
ФК, <i>n</i> (%)	
I	0
II	16 (37,2)
III	27 (62,8)
IV	0
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	28 (65,1)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	4 (9,3)
Гиперлипидемия, <i>n</i> (%)	30 (69,8)
Ожирение, <i>n</i> (%)	21 (48,8)
Курение, <i>n</i> (%)	19 (44,2)

Таблица 4

Ангиографическая характеристика больных

Показатель	(<i>n</i> = 43)
Тип кровоснабжения миокарда, <i>n</i> (%)	
правый	37 (86%)
левый	3 (7%)
сбалансированный	3 (7%)
Степень стеноза, %	$79 \pm 8,1$
Протяженность поражения, мм	$9,2 \pm 2,4$
Референсный диаметр, мм	$3,0 \pm 0,4$
Классификация Medina	
1.1.0	26 (60,4%)
1.0.0	6 (14%)
0.1.0	11 (25,6%)
Степень стеноза устья диагональной ветви, %	$22 \pm 19,3$
Диаметр устья диагональной ветви, мм	$2,46 \pm 0,23$

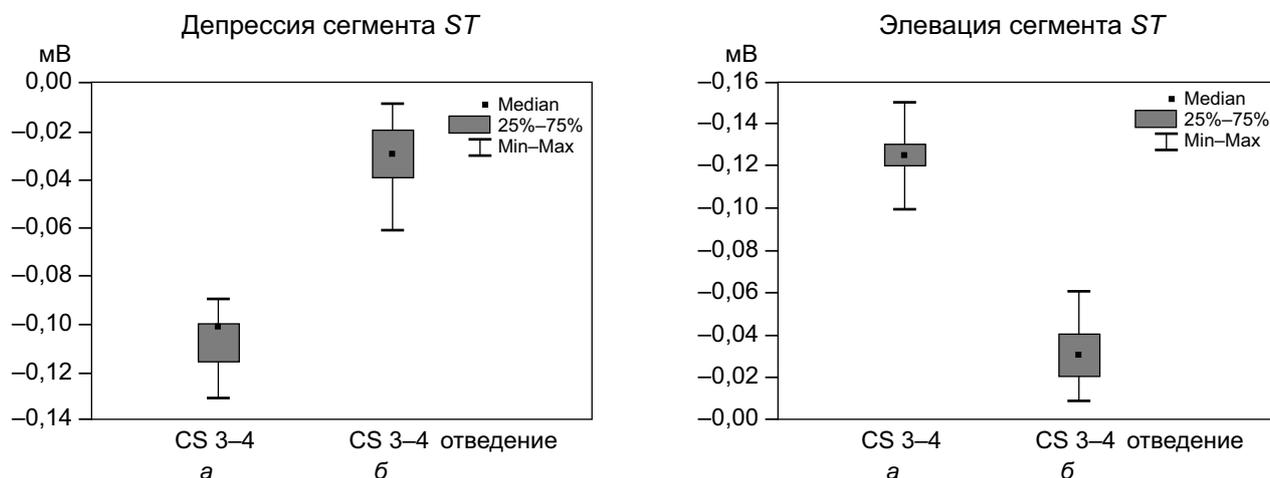


Рис. 7. Динамика сегмента ST ЭКГ-ВС после стентирования ПНА: а — компретация SB; б — отсутствие ишемических изменений

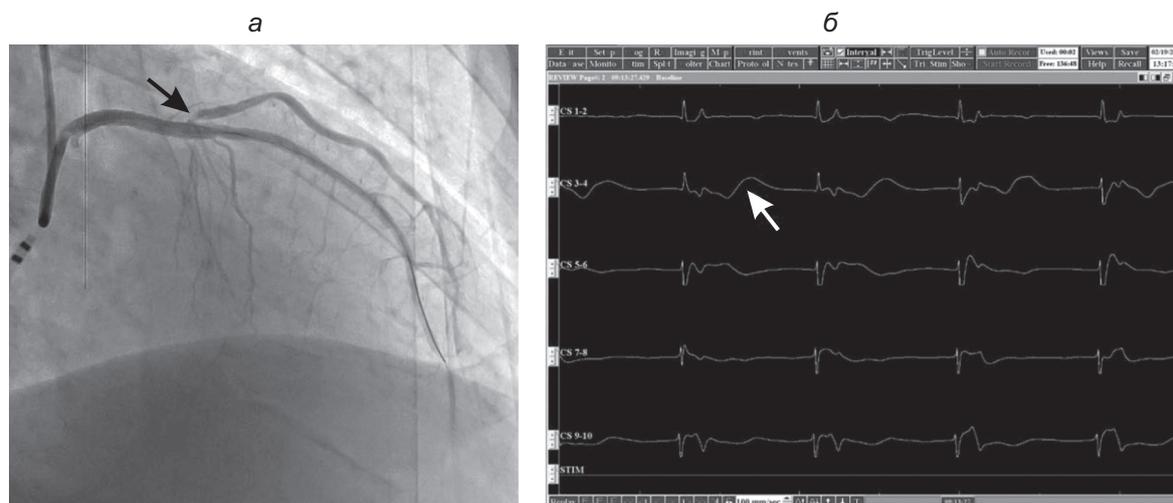


Рис. 8. Типичная картина компретации ДВ по ангиографии (а) и ЭКГ-ВС (б — элевация сегмента ST до 0,2 мВ в отведении CS 3–4)

вил $2,46 \pm 0,23$ мм. Степень стеноза ДВ до начала интервенционного вмешательства — $22 \pm 19,3\%$ (табл. 4).

Непосредственно после установки электрода в венечный синус до введения инструментов в коронарное русло ишемических изменений у пациентов всех трех групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Min депрессия в отведении CS 3–4 составила 0,09 мВ, max — 0,13 мВ. У 32 больных достоверных ишемических изменений сегмента ST выявлено не было. Max депрессия, выявленная в отведении CS 3–4, равнялась 0,06 мВ, max элевация — 0,06 мВ. Данные представлены на рис. 7 и 8.

В табл. 3 показана динамика сегмента ST во время вмешательства на ПНА в зоне бифуркации. Во время баллонной инфляции и установки стента в ПНА по внутрисердечному электроду регистрировалась достоверная ($p < 0,05$) ишемическая динамика во внутрисердечных отведениях CS 1–2 и CS 3–4. По поверхностной ЭКГ достоверные изменения ($p < 0,05$) регистрировались в I отведении (табл. 5).

После установки стента в ПНА у 32 пациентов, несмотря на ангиографические признаки усугубления стеноза устья ДВ, достоверных ишемических изменений по данным поверхностной ЭКГ и ЭКГ-ВС не регистрировалось, было принято решение об окончании ЧКВ. У 11 пациентов после имплантации стента в ПНА регистрировалась достоверная ($p < 0,05$) ишемическая динамика по ВЭ в отведении CS 3–4 (табл. 6).

Учитывая клиническую картину, ангиографические данные усугубления стеноза ДВ и ишемические изменения на внутрисердечной кардиограмме, было принято решение о выполнении провизорного стентирования с ПНА устья ДВ путем киссинг-дилатации (табл. 7).

После ЧКВ устья ДВ по данным ЭКГ, снятой по стандартной методике, и внутрисердечной ЭКГ у 9 пациентов достоверных ишемических изменений зарегистрировано не было ($p > 0,05$).

У 2 больных, несмотря на выполнение ангиопластики устья боковой ветви, сохранялись ангиографические признаки резидуального стеноза БВ, депрессия в отве-

дении CS 3–4 до 0,12 мВ, жалобы на загрудинную боль. Интраоперационно было принято решение о выполнении полного стентирования с имплантацией стента в ДВ. В конце оперативного вмешательства у всех 11 пациентов достоверной динамики сегмента ST зарегистрировано не было.

После коронарного стентирования ни один из пациентов не предъявлял жалоб стенокардитического характера; после осуществления гемостаза все больные были переведены на 1 сут в отделение реанимации для динамического наблюдения. За время пребывания в реанимации по функциональным (стандартная динамиче-

Таблица 5

Ишемическая динамика сегмента ST во время вмешательства на ПНА в зоне бифуркации (мВ)

Показатель	Баллонная инфляция (n = 25)		Установка стента			
			пациенты с баллонной инфляцией (n = 25)		пациенты без баллонной инфляции (n = 18)	
	депрессия	элевация	депрессия	элевация	депрессия	элевация
Поверхностная ЭКГ						
I	0,07 ± 0,02*	0,06 ± 0,03*	0,09 ± 0,02*	0,1 ± 0,02*	0,1 ± 0,02*	0,1 ± 0,03*
II	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,03
aVL	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,03	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,02
Внутрисердечная ЭКГ						
CS 1–2	0,11 ± 0,02*	0,12 ± 0,04*	0,11 ± 0,01*	0,14 ± 0,03*	0,11 ± 0,02*	0,15 ± 0,03*
CS 3–4	0,12 ± 0,02*	0,11 ± 0,03*	0,11 ± 0,02*	0,12 ± 0,02*	0,12 ± 0,02*	0,12 ± 0,02*

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 6

Динамика сегмента ST после имплантации стента в ПНА в зоне бифуркации (мВ)

Показатель	После установки стента в ПНА			
	(n = 32)		(n = 11)	
	депрессия	элевация	депрессия	элевация
Поверхностная ЭКГ				
I	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,03
II	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02
aVL	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,04 ± 0,01
Внутрисердечная ЭКГ				
CS 1–2	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,01
CS 3–4	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,1 ± 0,01*	0,12 ± 0,01*

Примечание. * $p < 0,05$.

Таблица 7

Динамика сегмента ST во время вмешательства в области устья ДВ (мВ)

Показатель	Вмешательство на ДВ			
	пациенты с баллонной инфляцией (n = 6)		пациенты без баллонной инфляции (n = 5)	
	депрессия	элевация	депрессия	элевация
Поверхностная ЭКГ				
I	0,1 ± 0,02*	0,1 ± 0,01*	0,11 ± 0,02*	0,11 ± 0,01*
II	0,05 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,03
aVL	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,02
Внутрисердечная ЭКГ				
CS 1–2	0,1 ± 0,03*	0,11 ± 0,02*	0,11 ± 0,03*	0,11 ± 0,03*
CS 3–4	0,11 ± 0,01*	0,11 ± 0,02*	0,12 ± 0,02*	0,11 ± 0,01*

Примечание. * $p < 0,05$.

ская ЭКГ в 12 отведениях) и клиническим критериям состояние всех больных было определено как стабильное, выполнение неотложной ангиографии не потребовалось. По истечении суток все пациенты были переведены в профильное отделение.

Обсуждение

Недостаточная точность ЭКГ, получаемой в единственной фронтальной плоскости от конечностей пациента в момент коронарной интервенции, привела к созданию метода ЭКГ из венечного синуса, который основан на унификации существующей стандартизированной методики инвазивного электрофизиологического исследования [2–9].

Применение ЭКГ-ВС позволяет получить объективную информацию динамики сегмента *ST* на всех этапах коронарного стентирования. Использование внутрисердечного электрода дает возможность регистрировать достоверные изменения сегмента *ST* во всех бассейнах КР. Данные проведенного анализа свидетельствуют, что в зоне кровоснабжения ПНА достоверная динамика сегмента *ST* регистрировалась в отведениях CS 1–2, CS 3–4 внутрисердечного электрода. В бассейне ОА отведениями, отвечающими за изменения сегмента *ST*, были CS 3–4 и CS 5–6. В зоне кровоснабжения ПКА достоверные изменения сегмента *ST* визуализировались в отведениях CS 7–8 и CS 9–10.

Полученное распределение ответственных за различные КА отведений CS-электрода соответствует топографическим характеристикам коронарного синуса и распределению миокардиальной перфузии: отведения CS 1–2 и CS 3–4 расположены в проекции передней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки — зоне кровоснабжения ПНА; CS 5–6, CS 7–8 — боковой и частично задней стенок ЛЖ; CS 9–10 — в проекции задней стенки ЛЖ (зона кровоснабжения ПКА).

Во всех бассейнах КР в момент перекрытия кровотока минимальное смещение сегмента *ST* по модулю составило 0,07 мВ, максимальное — 0,25 мВ. Достоверной разницы по амплитуде сегмента *ST* у больных с предилатацией стеноза и теми пациентами, которым выполнялось прямое коронарное стентирование, выявлено не было. Частота выявленной депрессии сегмента *ST* составила 48%, элевации — 52%. Величина полученных амплитуд и частота возникновения депрессий и элеваций сегмента *ST* не противоречила существующим математическим и биофизическим моделям ишемии миокарда и данным экспериментальных исследований [10–12].

Данные ROC-анализа показали высокую чувствительность и специфичность ЭКГ-ВС, что свидетельствует о высокой точности метода в отношении ИшМ.

Клиническая эффективность ЭКГ-ВС была проанализирована нами у больных с бифуркационными поражениями ПНА. Наиболее важной проблемой ЧКВ в области бифуркации по методике имплантации одного стента с «зажатым» проводником и провизорного стентирования является оценка функциональной значимости БВ для миокарда. Гемодинамическая значимость выраженного стеноза устья, не сопровождающегося достоверными ишемическими изменениями на стандартной ЭКГ или кровотоком ниже ТИМІ III, не определена. Решение о выполнении баллонной ангиопластики остается сложным. С одной стороны, необходимо помнить о недооценке сужения по данным ангиографии как ограничении метода, а с другой — о риске диссекции с последующим необходимым переходом на двухстентовую методику ЧКВ, что увеличивает риск рестеноза БВ в отдаленном периоде [12, 13].

Результаты нашего исследования по точности ЭКГ-ВС в отношении ИшМ при компретации боковых ветвей СА коррелируют с данными мировой литературы. В своей работе J. Ahn и соавт. (2012) отметили, что у больных с БП КА (стеноз ДВ до начала оперативного вмешательства $34,8 \pm 17,8\%$) 17,8% боковых ветвей имели гемодинамически значимый стеноз по данным фракционного резерва кровотока (ФРК) после установки стента в основной сосуд [14]. В исследовании S.J. Kang и соавт. [15] описано, что после коронарного стентирования основного сосуда пациентов с БП (стеноз БВ до начала оперативного вмешательства $24,8 \pm 16,0\%$) на основании индекса ФРК 15% боковых ветвей потребовали дополнительного вмешательства.

В нашем исследовании применение ECG-CS позволило избежать дополнительных манипуляций в ходе выполнения интервенционного вмешательства у 32 (74,4%) больных ИБС с имплантацией стента в основной сосуд с защитой БВ проводником. У пациентов со скомпретированными ДВ использование данных внутрисердечной ЭКГ помогло определить необходимый и достаточный в каждом конкретном случае объем интервенционного вмешательства: 9 (20,9%) больным было выполнено провизорное стентирование; у 2 (4,6%) пациентов выявлены абсолютные показания к использованию двухстентовой методики ЧКВ.

Так, метод ЭКГ-ВС обладает сравнимой точностью в отношении ИшМ с инвазивными нагрузочными тестами при бифуркационных вмешательствах на «ложных» бифуркационных поражениях КА [13–15]. При этом метод ЭКГ из коронарного синуса избавлен от технических ограничений и лимитирующих факторов, присущих инвазивным нагрузочным тестам [16].

Таким образом, можно говорить об абсолютно новом подходе к определению тактики стентирования бифуркационных поражений КА с использованием ЭКГ из венечного синуса.

Таким образом, можно говорить об абсолютно новом подходе к определению тактики стентирования бифуркационных поражений КА с использованием ЭКГ из венечного синуса.

Перспективным продолжением исследования эффективности внутрисердечной электрокардиографии, предложенной академиком РАН Ю.Л. Шевченко, представляется анализ ишемических изменений ЭКГ-ВС при бифуркационных вмешательствах на «истинных» бифуркациях КА во всех бассейнах коронарного русла, применение данной унифицированной методики у пациентов с нестабильной стенокардией в условиях рентгенооперационной, анализ электрических изменений миокар-

да у больных в процессе аортокоронарного шунтирования, а также оценка возможностей ЭКГ-ВС у больных, перенесших инвазивные вмешательства на сердце и находящихся в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

Заключение

Полученные в исследовании результаты использования внутрисердечной ЭКГ из венозного синуса, предложенной академиком РАН, профессором Ю.Л. Шевченко, позволяют говорить о принципиально новом способе контроля ишемии миокарда у больных ИБС во время эндоваскулярных вмешательств на КА. Перспективным представляется расширение области применения данного метода у больных ИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):98–103. [Boitsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(8):98–103. (in Russian)]
2. Шевченко Ю.Л. *Электрокардиография из венозного синуса при чрескожных коронарных вмешательствах. Учебное пособие*. Ермаков Д.Ю. Под ред. и мет. рук. акад. РАН Шевченко Ю.Л. М.: РАЕН, 2020:28. [Shevchenko Yu.L. *Electrocardiography from the coronary sinus in percutaneous coronary interventions. Training manual*. Ermakov D.Yu., ed. and meth. hands. acad. RAS Shevchenko Yu.L. M.: RAEN, 2020: 28. (in Russian)]
3. Shevchenko Y.L., Ermakov D.Y., Vakhrameeva A.Y. Tactics Optimization of Percutaneous Coronary Intervention in the Area of Bifurcation of the Anterior Descending Artery by Means of Cardiology from the Coronary Sinus. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2020;4:515–527.
4. Шевченко Ю.Л., Масленников М.А., Ермаков Д.Ю. и др. Внутрисердечная электрокардиография из венозного синуса как унифицированный метод мониторинга степени и топика ишемии миокарда при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):21–25. [Shevchenko Yu.L., Maslennikov M.A., Ermakov D.Yu. et al. Intracardiac electrocardiography from the coronary sinus as a unified method for monitoring the degree and topic of myocardial ischemia in endovascular interventions on the coronary arteries. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2020;15(2):21–25. (in Russian)]
5. Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Масленников М.А. и др. Унифицированный метод мониторинга ишемии при внутрисердечных вмешательствах — ЭКГ из венозного синуса. Материалы IV Международной конференции (посвященной А.Ф. Самойлову) «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии», М.: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), 2020:9. [Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu., Maslennikov M.A. et al. A unified method for monitoring ischemia in intracardiac interventions is an ECG from the coronary sinus. Materials of the 4th International Conference (dedicated to A.F. Samoilov) “Fundamental and Clinical electrophysiology. Actual issues of arrhythmology”, Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 2020:9. (in Russian)]
6. Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Масленников М.А. и др. Электрокардиография из венозного синуса — унифицированный метод мониторинга ишемии при коронарных интервенциях. Тезисы конференции ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. *Кардиологический вестник. Специальный выпуск*. 2020:59–60. [Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu., Maslennikov M.A. et al. Coronary sinus electrocardiography is a unified method for monitoring ischemia during coronary interventions. Abstracts of the annual all-Russian scientific-practical conference “Cardiology on the March!” and the 60th session devoted to the 75th anniversary of «SMRC cardiology» Russian Ministry of health. *Cardiology. Special Issue*. 2020:59–60. (in Russian)]
7. Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Свешников А.В., Марчак Д.И. и др. Электрокардиография из венозного синуса при внутрисердечных вмешательствах. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(1):4–11. [Shevchenko Yu. L., Ermakov D.Yu., Svashnikov A.V., Marchak D.I. et al. Electrocardiography from the coronary sinus during intracardiac interventions. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*. 2019;14(1):4–11. (in Russian)]
8. Shevchenko Y.L., Ermakov D.Y. A new invasive method of continuously monitoring myocardial ischemia in interventional cardiology – electrocardiography from the coronary sinus. *Cardiol. Cardiovascular Med*. 2020;4:191–202.
9. Shevchenko Yu.L., Marchak D.I., Gershchenko A.V. et al. *Pre-operative preparation and electrophysiological monitoring of the myocardium state with heart endovascular interventions. International Conference Scientific research of the SCO countries: synergy and integration*. Participants’ reports in English. Part 1. 2019:159–167.
10. Aidu E.A., Trunov V.G., Titomir L.I. et al. Electrocardiographic ST segment changes as an indicator for localization of injury potentials. A computer simulation study. *Kardiologia*. 2006;15(1):21–24.
11. Barth T.J., Griebel M., Keyes D.E. et al. Computing the electrical activity in the heart. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2006:307.
12. Fallahi A., Khorram H.G., Kokabi A. Electrocardiogram signal generation using electrical model of cardiac cell: application in cardiac ischemia. *J. Med. Eng. & Tech*. 2019;43(4):1–10.
13. Mallidi J., Lotfi A. Fractional Flow Reserve for the Evaluation of Tandem and Bifurcation Lesions, Left Main, and Acute Coronary Syndromes. *Interv. Cardiol. Clin*. 2015;4(4):471–480.
14. Ahn J.M. Lee J.Y., Kang S.J. et al. Functional Assessment of Jailed Dise Branches in Coronary Bifurcation Lesions Using Fractional Flow Reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(2):155–161.
15. Kang S.J., Kim W.J., Lee J.Y. et al. Hemodynamic impact of changes in bifurcation geometry after single-stent cross-over technique assessed by intravascular ultrasound and fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2013;82(7):1075–1082.
16. Soares A., Brown D.L. The fallacies of fractional flow reserve. *Int. J. Cardiol*. 2019;302:34–35.

Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернов С.А., Захарова Е.Г.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА (КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ)

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Россия

Дан сравнительный анализ клинико-функционального состояния больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), в зависимости от наличия или отсутствия у них атеросклеротического поражения артериального русла. Сформировано 2 группы по 110 и 60 пациентов соответственно. В 1-ю группу вошли лица с АГ и атеросклеротическими изменениями артериального русла, во 2-ю — с АГ и без атеросклеротических изменений. Показано, что для больных с АГ и стенотическими поражениями сосудистого русла характерно повышение уровней диастолического АД и показателей систолической и диастолической нагрузки давлением в течение суток. У них имеются признаки структурных изменений сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют показатели артериальной жесткости, ремоделирование миокарда, нарушение циркадных ритмов АД, кроме этого, у них имеются поражения почек в рамках ее хронической болезни 2–3-й стадии. Напротив, для АГ без атеросклеротических поражений сосудистого русла характерны более высокие значения систолического АД, повышенная вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток, кроме этого, им присуща атерогенная дислипидемия и гиперурикемия в рамках метаболического синдрома. В качестве клинического признака, заставляющего предполагать наличие у пациентов с АГ атеросклеротического поражения сосудов, является более «жесткое» АД, требующее комбинированной антигипертензивной терапии, состоящей из 3 и более групп препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; атеросклероз; комбинация артериальной гипертензии и атеросклероза; суточное мониторирование артериального давления; антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернов С.А., Захарова Е.Г. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне атеросклероза (клинико-инструментальные сопоставления). *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):675–678. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-675-678>

Для корреспонденции: Фурсов Андрей Николаевич — д-р мед. наук, проф., заведующий отделением артериальных гипертензий кардиологического центра госпиталя; e-mail: gvkg.300@mail.ru

Kryukov E. V., Potekhin N. P., Fursov A. N., Chernov S. A., Zakharova E. G.

PECULIAR FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION STATE ON THE BACKGROUND OF ATHEROSCLEROSIS (CLINICAL AND INSTRUMENTAL COMPARISONS)

Main Military Clinical Hospital named after Burdenko N.N., 105094, Moscow, Russia

A comparative analysis of the clinical and functional state of patients with arterial hypertension (AH), depending on the presence or absence of arterial sclerotic disease of the arterial bed is represented. 2 groups of 110 and 60 patients respectively were formed. The 1st group included persons with arterial hypertension (AH) and atherosclerotic changes in the arterial bed, the 2nd — with hypertension and without any atherosclerotic changes. It is shown that patients with hypertension and stenotic changes of the vascular bed are characterized by an increase in the levels of diastolic blood pressure and indicators of systolic and diastolic pressure load during the day. They have signs of structural changes in the cardiovascular system, as proved by indicators of arterial stiffness, myocardium remodeling, circadian rhythms of blood pressure abnormalities, and, in addition, kidney damage in a chronic form of disease, stage 2–3.

On the contrary, hypertension without atherosclerotic changes of the vascular bed is characterized by higher values of systolic blood pressure, increased variability of systolic and diastolic blood pressure during the day, and, in addition, atherogenic dislipoproteinemia and hyperuricemia within the metabolic syndrome are present. As a clinical sign of atherosclerotic vascular changes in patients with hypertension, more “severe” blood pressure is observed. It requires combined antihypertensive therapy, consisting of 3 or more groups of medications.

Key words: arterial hypertension; atherosclerosis; hypertension and atherosclerosis combination; daily monitoring of blood pressure; antihypertensive therapy.

For citation: Kryukov E. V., Potekhin N. P., Fursov A. N., Chernov S. A., Zakharova E. G. Peculiar features of arterial hypertension state on the background of atherosclerosis (clinical and instrumental comparisons). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):675–678. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-675-678>

For correspondence: Fursov Andrey Nikolaevich, e-mail: gvkg.300@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) имеют одни и те же факторы риска, в связи с чем высока вероятность их комбинирования [1]. В основе развития атеросклероза лежит хронический воспалительный ответ сосудистой стенки, вызванный ее повреждением различными агентами, в частности вследствие нарушения метаболизма липидов. При АГ дисфункция эндотелия и его повреждение также лежат в основе развития и формирования синдрома повышенного АД [2]. Изучение особенностей течения АГ на фоне атеросклероза позволит оптимизировать проведение лечебно-профилактических мероприятий у этой категории больных [3]. Все это представляет научный и клинический интерес.

Цель исследования — на основе методов сравнительного анализа дать оценку влияния атеросклеротических изменений в крупных сосудах на характер течения АГ.

Материал и методы

Проанализировано течение артериальной гипертензии у 170 больных. Методом произвольной выборки пациенты были разделены на две группы: 1-я группа представлена 110 пациентами (77 мужчин, 33 женщины) с АГ и атеросклеротическими гемодинамически незначимыми стенозами различной локализации; 2-я группа — 60 больных (44 мужчины, 16 женщин) с АГ без атеросклеротических изменений в сосудистом русле. Больные с АГ без атеросклероза (2-я группа) были достоверно моложе пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистого русла (1-я группа) ($53,4 \pm 11,9$ и $64,1 \pm 10,3$ года соответственно) ($p \leq 0,05$). В гендерном плане мужчин в исследовании было практически в два раза больше.

Всем пациентам наряду с общеклиническим исследованием проводились эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), суточное мониторирование центрального и периферического АД с измерением параметров артериальной жесткости (СМАД), кроме этого, определялся ряд биохимических показателей крови.

Условием включения в исследование являлось наличие стенозов артериального русла от 40 до 60%, диагностированных при ультразвуковом доплеровском исследовании сосудов и/или ангиографическом исследовании.

В качестве статистических критериев достоверности различий использовали параметрические (кси-критерий для качественных переменных и критерий Шеффе) и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для количественных переменных, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Клинические проявления АГ характеризовались симптомами цереброваскулярной недостаточности в виде головной боли и головокружений преимущественно у пациентов 2-й группы, в то же время одышка как проявление хронической сердечной недостаточности (ХСН) одинаково часто встречалась у больных обеих групп.

Симптомы перемежающейся хромоты и грудной жабы отмечались только у больных 1-й группы в 9,95 и 23,4% случаев соответственно.

Следует отметить, что факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение и систематическое употребление алкоголя, на момент исследования встречались в обеих группах, однако табакокурение значительно чаще констатировалось у больных 2-й группы (46,7%). Небольшое количество курящих (13,6%) в 1-й группе объясняется, вероятно, тем, что клинические проявления ассоциированных с АГ заболеваний вынуждали больных отказаться от этой привычки.

Средние значения индекса массы тела (ИМТ) в группах сравнения соответствовали 1-й степени ожирения ($28,3 \pm 5,3$ кг/м² и $29,3 \pm 2,6$ кг/м² соответственно). Сахарный диабет (СД) 2-го типа в 1-й и 2-й группах имел место у каждого четвертого из числа обследованных лиц, впрочем, как и в отношении избыточной массы тела, существенных различий по группам не имелось. Хотя надо заметить, что 80% больных СД 2-го типа в 1-й группе получали сахароснижающую терапию, в отличие от 2-й группы, пациентам которой медикаментозное лечение СД 2-го типа проводилось лишь в 30% случаев.

Стенотические поражения сосудистого русла у больных АГ 1-й группы характеризовались поражением в трети случаев брахиоцефальных артерий со стенозами их до $33 \pm 5\%$ в зоне общей сонной артерии и каротидной бифуркации; до $43 \pm 6\%$ в зоне внутренней сонной артерии и до $60 \pm 6\%$ в позвоночной артерии. Венечные артерии сердца были поражены в 30% случаев, степень стеноза не превышала $40 \pm 7\%$ просвета коронарных артерий, в том числе в 55% случаев они локализовались в огибающей ветви левой коронарной артерии, в 60% — в передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии. Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей имел место у 45% больных 1-й группы и в основном затрагивал артерии голеней, достигая до 55–60% просвета, степень сужения общей бедренной и большой бедренной артерии была значительно меньше ($43 \pm 12\%$ и $50 \pm 9\%$ соответственно).

У 10% пациентов 1-й группы в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, у 9% — мозговой инсульт.

Установлено, что на момент включения в исследование у больных 2-й группы была в основном II степень АГ (в 90% случаев). В 1-й группе II степень АГ констатировалась у 62,2% пациентов, в то же время III степень повышения АД имела место у каждого пятого больного в этой группе (в 20,7% случаев), а I степень — в 17,1% случаев ($p \leq 0,05$).

Анализ лабораторных показателей в группах сравнения свидетельствует о наличии у больных 2-й группы нарушений липидного (атерогенная дислипидемия), пуринового обмена (гиперурикемия), что, принимая во внимание ожирение 1-й степени и АГ, позволяет диагностировать у них т.н. метаболический синдром (МС), который по сути является предтечей развития атеросклероза со свойственными ему сердечно-сосудистыми осложнениями. Напротив, показатели клиренса креатинина у больных 1-й группы, как и уровни протеинурии у них свидетельствовали о наличии почечных дисфункций (СКФ $61,1 \pm 11,7$ мл/мин, протеинурия $0,17$ г/л). Таким

образом, у пациентов 1-й группы уже имела место трансформация МС в атеросклероз и СД 2-го типа, в пользу чего свидетельствует не только наличие «медикаментозно» управляемого СД 2-го типа, а и вовлечения в патологический процесс почек, фактора, поддерживающего АГ.

Следует отметить повышение у больных 1-й группы уровней предсердного натрийуретического пептида (proBNP) ($1564,5 \pm 177,5$ пг/мл и $510,1 \pm 38,4$ пг/мл соответственно в 1-й и 2-й группах), что подтверждает не только наличие структурного ремоделирования миокарда в рамках диастолической дисфункции на фоне АГ и атеросклероза с тенденцией к снижению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) (по данным ЭхоКГ), но и начала развития классической ХСН.

По данным ультразвукового исследования сердца выявлено, что больные 1-й группы характеризовались наличием у них концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ со значительным увеличением размеров левого предсердия (ЛП) ($4,43 \pm 0,53$ см и $3,95 \pm 0,41$ см соответственно в 1-й и 2-й группах) ($p \leq 0,05$) и тенденцией к снижению насосной функции сердца в сравнении с пациентами 2-й группы, где имел место эксцентрический тип гипертрофии миокарда ЛЖ.

Структурные изменения миокарда ЛЖ находили свое отражение и в нарушениях сердечного ритма, как в виде суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, коротких пароксизмов фибрилляции предсердий, так и в тенденции к увеличению интервала QT ($0,40 \pm 0,04$ с и $0,37 \pm 0,03$ с соответственно в 1-й и 2-й группах) ($p \leq 0,05$).

Все больные на момент включения в исследование получали комбинированную 2–4-компонентную антигипертензивную терапию (АГТТ), что несомненно оказывало влияние на манометрические показатели АД.

Наибольшим на момент включения в исследование был уровень систолического АД (САД) во 2-й группе ($178,5 \pm 20,1$ мм рт. ст., $167,4 \pm 25,5$ мм рт. ст. у пациентов 1-й группы) ($p \leq 0,05$), напротив, уровень диастолического АД (ДАД) был выше в 1-й группе ($104,1 \pm 10,7$ и $95,9 \pm 8,4$ мм рт. ст. соответственно в 1-й и 2-й группах) ($p \geq 0,05$). При этом следует отметить, что показатели индекса времени как дневного, так и ночного САД (55% и 49% соответственно) и ДАД (40% и 37% соответственно) были значимо больше в 1-й группе, тогда как вариабельность САД и ДАД значимо превалировала у больных с АГ без атеросклеротических изменений ($p \leq 0,05$).

Уровень пульсового АД был достоверно выше у пациентов без атеросклеротических изменений (2-я группа) ($53,4 \pm 3,1$, $46,9 \pm 3,8$ мм рт. ст. у пациентов 1-й группы) ($p \leq 0,05$). Показатели, отражающие артериальную жесткость, такие как скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), индекс аугментации (AI_{хао}), индекс ригидности артерий (ASI) и время распространения отраженной волны (RWTT), были достоверно ниже у больных 2-й группы ($p \leq 0,05$).

Анализ типов ночного снижения АД показал, что физиологическое его снижение в ночные часы (диппер) достоверно чаще встречалось во 2-й группе (в 26,7% случа-

ев), напротив, недостаточное его снижение (нон-диппер) было свойственно больным 1-й группы (60,4% случаев). В то же время чрезмерное снижение АД в ночные часы (овер-диппер) было характерно для пациентов 1-й группы (16,2% случаев), тогда как повышение его в ночные часы (найт-пикер) чаще всего констатировалось у больных 2-й группы (16,7% случаев).

Выявленные особенности уровней АД и показателей артериальной жесткости в группах сравнения не могли не сказаться на подходах к назначению АГТТ. Так, для достижения целевых показателей АД у больных 2-й группы было необходимо в 70% случаев использовать комбинированную АГТТ. Преимущественно использовалась 2-компонентная гипотензивная терапия (в 20% случаев комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) с антагонистами кальциевых каналов (АКК) или в 15% случаев с тиазидными диуретиками (ТД)), лишь в 16% случаев потребовалась 3–4-компонентная терапия (сочетание иАПФ/БРА с бета-адреноблокаторами (БАБ), АКК и ТД). Монотерапия в этой группе представлена БРА или БАБ. Напротив, для достижения лишь показателей высокого нормального АД потребовалось назначение у пациентов 1-й группы в 87% случаев комбинированной АГТТ. У каждого второго пациента 1-й группы использовалась 3–4-компонентная терапия (комбинация иАПФ/БРА с БАБ, АКК и ТД), кроме этого, в 19,7% случаев применялись антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) и в 15% случаев — альфа-адреноблокаторы. Монотерапия в этой группе была в виде БАБ или АКК.

На момент выписки больных из стационара достижение целевых уровней АД в большей степени было свойственно больным 2-й группы, у пациентов 1-й группы чаще констатировались высокие нормальные его значения.

Выводы

- Артериальной гипертензией с наличием стенотических поражений сосудистого русла (1-я группа) чаще всего страдают мужчины более старших возрастных групп.
- Для артериальной гипертензии с атеросклеротическими поражениями характерно повышение уровней диастолического АД и показателей систолической и диастолической нагрузки давлением в течение суток.
- Для артериальной гипертензии без атеросклеротических поражений сосудистого русла характерны более высокие значения систолического АД, повышенная вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток, кроме этого, им присущи атерогенная дислипидемия и гиперурекимия (метаболический синдром).
- У больных с артериальной гипертензией и стенотическими поражениями сосудистого русла имеются признаки структурных изменений сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют показатели

артериальной жесткости, ремоделирование миокарда, нарушение циркадных ритмов АД, кроме этого, у них имеются поражения почек в рамках хронической ее болезни 2–3-й стадии;

- В качестве клинического признака, заставляющего предполагать наличие у пациентов с артериальной гипертензией атеросклеротического поражения сосудов, является более «жесткое» АД, требующее комбинированной антигипертензивной терапии 3 и более групп препаратов.
- В большинстве случаев для достижения целевых уровней АД у больных без атеросклеротических изменений в сосудистом русле требовалось использование комбинации ингибитора АПФ/БРА с дигидропиридиновым АКК или ТД. Напротив, у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами в артериальном русле комбинация 3–4 гипотензивных препаратов (иАПФ/БРА с дигидропиридиновым АКК, ТД, БАБ) с альфа-адреноблокатором и АМКР приводило лишь к достижению высоких нормальных показателей АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Под ред. акад. Е. И. Чазова. М.: Практика, 2014:976. [Manual of cardiology in four volumes. Volume 4: Diseases of the cardiovascular system. Ed. Akad. E.I. Chazova. M.: Praktika, 2014:976. (In Russian)].
2. Яблчанский Н.И., Макиенко Н.В. Атеросклероз и артериальная гипертензия: две болезни — одна стратегия. Харьков: Авангард, 2011:203. [Yabluchansky N.I., Makienko N.V. Atherosclerosis and arterial hypertension: two diseases — one strategy. Kharkiv: Avangard, 2011:203. (in Russian)]
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернецов В.А., Саркисов К.А., Макеева Т.Г., Захарова Е.Г. Сравнительная характеристика лиц с высоким нормальным уровнем артериального давления в зависимости от размеров комплекса «интима-медиа» сонных артерий. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(1):41–98. [Kryukov E.V., Potekhin N.P., Fursov A.N., Chernetsov V.A., Sarkisov K.A., Makeeva T.G., Zakharova E.G. Comparative characteristics of individuals with high normal blood pressure depending on the size of the carotid artery «intima-media» complex. *Arterial hypertension*. 2016;22(1):41–98. (in Russian)]
4. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛКИ, 2008:320. [Khalafyan A.A. Modern statistical methods of medical research. Moscow: LKI, 2008:320. (in Russian)]

Поступила 05.07.2020

Шевелёк А.Н.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЛАЗМЕННЫХ УРОВНЕЙ АЛЬДОСТЕРОНА И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, Донецк, Украина (ДНР)
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, 283045, Донецк, Украина (ДНР)

Цель исследования: определить взаимосвязь между плазменными уровнями альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). **Материал и методы.** Обследованы 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ. Диагноз ХСНсФВ устанавливали при наличии симптомов и/или признаков ХСН, ФВ левого желудочка 50%, повышения уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) крови и характерных структурных изменений сердца. В исследование не включали пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и лиц, принимавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех пациентов определяли плазменные концентрации альдостерона и NT-proBNP. **Результаты.** Средний возраст пациентов составил $69,9 \pm 6,35$ года, среди них преобладали женщины (64%). У 59 (37%) больных уровень альдостерона крови превышал верхнюю границу референсного диапазона (160 пг/мл), у остальных 99 (63%) он был в пределах нормы (40–160 пг/мл). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе и чаще страдали сопутствующей патологией. Они имели более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией альдостерона плазмы (медиана 480 (356–623) пг/мл против 224 (165–302) пг/мл, $p < 0,001$). Показатели индекса массы тела, систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, креатинина и выраженность диастолической дисфункции (E/e') у пациентов с гиперальдостеронемией были достоверно выше, а уровень калия и скорость клубочковой фильтрации — ниже по сравнению с группой нормальной концентрации альдостерона (все $p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил наличие мощной высокодостоверной связи между уровнем альдостерона и NT-proBNP ($r = 0,593$, $p < 0,001$). **Вывод.** У больных ХСНсФВ плазменная концентрация альдостерона тесно взаимосвязана с уровнем NT-proBNP. Уровень NT-proBNP существенно выше среди лиц с гиперальдостеронемией по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень альдостерона. По мере возрастания степени гиперальдостеронемии плазменная концентрация NT-proBNP увеличивается.

Ключевые слова: альдостерон; вторичный гиперальдостеронизм; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; натрийуретический пептид; хроническая сердечная недостаточность; диастолическая дисфункция.

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):679–684. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-679-684>

Для корреспонденции: Шевелёк Анна Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, старший научный сотрудник отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Shevelyok A.N.

INTERRELATION BETWEEN PLASMA LEVELS OF ALDOSTERONE AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

M. Gorky Donetsk National Medical University, 83003, Donetsk, Ukraine
Institute of Urgent and Recovery Surgery named after Husak V.K., 83045, Donetsk, Ukraine

Purpose. The study aims to investigate the interrelation between plasma levels of aldosterone and brain natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Material and methods.** A cross-sectional study included 158 patients with HFpEF. The diagnosis of HFpEF was made in the presence of symptoms and/or signs of heart failure, left ventricular EF 50%, increased NT-proBNP level and structural changes in the heart within echocardiography. The study did not include patients with primary hyperaldosteronism and those who received mineralocorticoid receptors antagonists in the previous 6 weeks. In all patients plasma levels of aldosterone and NT-proBNP were evaluated. **Results.** Patients' mean age was 69.9 ± 6.35 years; most of them were women (64%). According to laboratory results 99 patients (63%) had normal (40–160 pg/ml) aldosterone plasma level (nAld) and 59 patients (37%) had high (160 pg/ml) aldosterone level (hAld). hAld patients were younger and, most likely, had comorbidity. They had higher level of NT-proBNP compared to nAld (median level 480 (356–623) pg/ml versus 224 (165–302) pg/ml, $p < 0.001$). Body mass index, systolic blood pressure, total cholesterol, low density lipoproteins, creatinine and E/e' were significantly higher in hAld group, while plasma potassium and glomerular filtration rate were lower compared to nAld group ($p < 0.05$). Plasma aldosterone was strongly and positively correlated with NT-proBNP ($r = 0.593$, $p < 0.001$). **Conclusion.** In HFpEF plasma aldosterone is closely related to NT-proBNP. The level of NT-proBNP is significantly higher in patients with hyperaldosteronemia compared to patients with normal aldosterone.

Keywords: aldosterone; secondary hyperaldosteronism; renin-angiotensin-aldosterone system; natriuretic peptide; chronic heart failure; diastolic dysfunction.

For citation: Shevelyok A.N. Interrelation between plasma levels of aldosterone and brain natriuretic peptide in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Klinicheskaya medicina*. 2020;98(9–10):679–684.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-679-684>

For correspondence: Anna N. Shevelok — MD, PhD, associate professor of the department of hospital therapy M. Gorky Donetsk National Medical University, senior researcher of the department of cardiology and cardiac surgery «Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Husak», e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about author

Shevelyok A.N., <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>

Received 15.06.2020

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных медицинских, социальных и экономических проблем современности. Ее распространенность в общей популяции развитых стран мира составляет 1–2% и продолжает неуклонно возрастать с каждым годом. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации ХСН выявляют у 10% населения, а общая смертность больных достигает 6% в год [1]. Экономические затраты, связанные с лечением ХСН, составляют 2–3% бюджета здравоохранения. В половине случаев у пациентов с ХСН заболевание протекает с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ), а в его основе лежит диастолическая дисфункция миокарда.

Центральную роль в патогенезе ХСН играет избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее конечного компонента — альдостерона. Многочисленные экстраренальные эффекты этого гормона (фиброзирование, эндотелиальная дисфункция, индукция оксидативного стресса и воспаления) вносят весомый вклад в развитие и прогрессирование дисфункции миокарда. Плазменный уровень альдостерона является независимым предиктором ухудшения кардиоваскулярного прогноза у различных категорий пациентов. Концентрация гормона, находящаяся даже в пределах верхнего процентилля референтных значений, ассоциируется с возрастанием риска развития инфаркта миокарда, инсульта, фибрилляции предсердий, сердечно-сосудистой и общей смертности [2–5]. Блокада минералокортикоидных рецепторов, в свою очередь, приводит к значимому снижению риска госпитализаций и смерти у постинфарктных пациентов и больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [6].

Помимо альдостерона, течение ХСН предопределяется многими другими биологическими веществами. Основным диагностическим маркером ХСН, особенно при сФВ, является мозговой натрийуретический пептид (МНУП), а его высокая концентрация в крови ассоциируется с худшим прогнозом. Самостоятельная клиническая и прогностическая ценность альдостерона и МНУП доказана в нескольких крупных исследованиях [7–11], однако возможные ассоциации этих двух биомаркеров недостаточно изучены.

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между плазменными уровнями альдостерона и МНУП у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование было проведено в соответствии с международными стандартами

GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016 г.).

Обследованы 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ, основной причиной которой являлась артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца. Диагноз ХСНсФВ устанавливали при наличии симптомов и/или признаков ХСН, ФВ ЛЖ 50%, повышения уровня предшественника МНУП (NT-proBNP) крови и характерных структурных изменений сердца [12]. Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия. Исключались больные с первичным гиперальдостеронизмом, портальной гипертензией, нефротическим синдромом, стенозом почечных артерий в анамнезе, а также лица, принимавшие антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед.

Измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления проводили с помощью тонометра Gamma, 700K-BLK (КНР) в положении сидя после 10-минутного отдыха. При антропометрии устанавливали наличие и степень ожирения.

Забор крови пациентов для определения уровней альдостерона крови выполняли после 30-минутного отдыха в положении лежа на спине утром в течение 2–3 ч после пробуждения. Исследование проводили иммуноферментным методом на фотометре Multiskan (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Референтными значениями считали уровень гормона 40–160 пг/мл. Определение уровня NT-proBNP выполняли с помощью количественного иммунологического теста на аппарате Cardiac Reader (Roche, Германия) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Чувствительность метода составляет 60 пг/мл, диапазон определения — 60–3000 пг/мл. Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Jamovi 1.2.2. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро–Уилка. Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном законе распределения либо как медиану с интерквартильным интервалом ($Me (Q_1–Q_3)$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Категориальные показатели представля-

лись как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t -критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону) и непараметрической (критерии Манна–Уитни, корреляционный анализ по Спирмену) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $69,9 \pm 6,35$ года, среди них преобладали женщины (64%). ХСН I функционального класса (ФК) имели 19% пациентов, II — 47% и III — 44% больных. У 59 (37,3%) пациентов, (95 % доверительный интервал 30,0–45,0) уровень альдостерона крови превышал верхнюю границу референсного диапазона, у остальных 99 (62,7%) (95% доверительный интервал 55,0–70,0) он был в пределах нормы. Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий ФК ХСН и чаще страдали сопутствующей патологией. Клинико-демографическая характеристика всех пациентов, а также лиц с нормальным и повышенным уровнем альдостерона представлена в табл. 1.

Лица с повышением альдостерона плазмы имели более высокий уровень NT-proBNP (табл. 2). Показатели

индекса массы тела, САД, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, креатинина и выраженность диастолической дисфункции (E/e') у этих пациентов были также достоверно выше, а уровень калия и скорость клубочковой фильтрации — ниже по сравнению с группой нормальной концентрации альдостерона.

Корреляционный анализ выявил наличие мощной высокодостоверной связи между уровнем альдостерона и NT-proBNP. Значимые ассоциации этих гормонов были обнаружены и с рядом других лабораторно-инструментальных показателей: уровнем креатинина, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, калия крови, индекса массы тела, САД и E/e' (табл. 3 и 4).

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между альдостероном и МНУП у больных ХСНсФВ. Уровень МНУП существенно выше среди лиц с гиперальдостеронемией по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень альдостерона. По мере возрастания степени гиперальдостеронемии плазменная концентрация МНУП увеличивается.

Данные литературы, посвященные вопросу взаимодействия альдостерона и МНУП, довольно противо-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты ($n = 158$)	Нормальный уровень альдостерона ($n = 99$)	Повышенный уровень альдостерона ($n = 59$)	p
Возраст, годы	$69,9 \pm 6,35$	$71,9 \pm 5,77$	$66,5 \pm 5,88$	$< 0,001$
Мужской пол, n (%)	58 (36%)	35 (35%)	23 (39%)	0,775
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%)				
I	14 (9%)	10 (10%)	4 (7%)	0,674
II	74 (47%)	56 (57%)	18 (31%)	0,003
III	70 (44%)	33 (33%)	37 (63%)	$< 0,001$
Артериальная гипертензия, n (%)	158 (100 %)	99 (100)	59 (100)	–
Стенокардия напряжения, n (%)	147 (93%)	96 (97%)	51 (86%)	0,028
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	76 (48%)	41 (41%)	35 (60%)	0,044
Фибрилляция предсердий, n (%)	37 (23%)	17 (17%)	20 (34%)	0,027
Курение, n (%)	31 (20%)	23 (23%)	8 (14%)	0,203
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	23 (15%)	7 (7%)	16 (27%)	0,001
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	42 (27%)	19 (19%)	23 (39%)	0,011
Ожирение, n (%)	67 (42%)	29 (29%)	38 (64%)	$< 0,001$
Индекс массы тела, кг/м ²	28 (26-33)	27 (24-31)	32 (27,5-35,5)	$< 0,001$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$134 \pm 15,2$	$132 \pm 14,5$	$139 \pm 16,2$	0,033
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$87,6 \pm 6,62$	$86,2 \pm 6,54$	$89,3 \pm 7,52$	0,07
Фракция выброса левого желудочка, %	$53,1 \pm 2,01$	$53,4 \pm 2,26$	$52,8 \pm 1,78$	0,9
E/e'	$13,0 \pm 2,61$	$12,4 \pm 2,22$	$14,0 \pm 2,91$	$< 0,001$

Примечание: здесь и в табл. 2 непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо как медиана и интерквартильные интервалы (Me ($Q1-Q3$)); p – различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем альдостерона.

Таблица 2

Лабораторная характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты (n = 158)	Нормальный уровень альдостерона (n = 99)	Повышенный уровень альдостерона (n = 59)	p
Альдостерон крови, пг/мл	121 (97,3–184)	102 (92–118)	196 (179–243)	< 0,001
NT-proBNP, пг/мл	299 (197–461)	224 (165–302)	480 (356–623)	< 0,001
Калий крови, ммоль/л	4,52 ± 0,53	4,64 ± 0,52	4,31 ± 0,47	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,67 ± 1,19	5,27 ± 1,04	6,36 ± 1,11	< 0,001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,80 (2,80–4,47)	3,40 (2,70–4,05)	4,40 (3,80–4,70)	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	90,5 (78–115)	86 (76–98,5)	106 (92,5–117)	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73	58 (48,5–73)	66 (53–79)	52 (46–67,5)	0,002

речивы. Многие исследования демонстрируют наличие тесной связи между плазменными уровнями этих двух биомаркеров, однако характер этой связи различается в отдельных работах. Аналогичные нашим результаты получены в нескольких исследованиях с участием других категорий пациентов. Так, в работе B.R. Palmer и соавт. [13], включавшей 583 больных с острым инфарктом миокарда, уровень альдостерона прямо коррелировал с уровнем NT-proBNP ($p < 0,01$). В данном исследовании лица с концентрацией альдостерона в пределах нижнего квартиля имели лучшую пятилетнюю выживаемость по сравнению с больными с более высоким уровнем гормона ($p = 0,002$). Пациенты, у которых наблюдалось превышение среднего уровня обоих гормонов — NT-proBNP и альдостерона — умирали гораздо чаще, чем остальные (39,8% против 25,3%, $p = 0,026$). В другом небольшом исследовании тесная положительная корреляционная связь альдостерона и МНУП ($r = 0,74$, $p < 0,05$) была установлена у 78 пациентов с ожирением.

В некоторых работах, напротив, показан отрицательный характер корреляции между альдостероном и МНУП. В исследовании A. Buglioni [14] с участием 1674 лиц общей популяции жителей штата Миннесота, США, по мере возрастания уровня альдостерона наблюдалось снижение концентраций МНУП. Аналогичная отрицательная взаимосвязь между этими гормонами была показана и в исследовании T. Yamada [15] с участием 139 беременных женщин.

Подтверждением наличия взаимосвязи между альдостероном и другими биомаркерами ХСН служат исследования с применением антагонистов минералокортикоидных рецепторов. M. Rousseau и соавт. [16] оценили нейрогормональные эффекты спиронолактона, изучив динамику плазменных концентраций некоторых биомаркеров в подгруппе из 107 пациентов — участников исследования RALES через 3 и 6 месяцев лечения. Было выявлено, что по сравнению с группой плацебо применение спиронолактона приводило к снижению уровня МНУП, обусловленному, по-видимому, изменениями диастолического давления наполнения левого желудочка. Уровни ангиотензина II и альдостерона при этом, напротив, повышались, что, вероятно, являлось отражением механизмов обратной связи РААС. В исследова-

Таблица 3

Взаимосвязь между уровнем альдостерона и другими лабораторно-инструментальными показателями

Параметр	Коэффициент корреляции r	p
NT-proBNP	0,59	< 0,001
Креатинин	0,28	< 0,001
Общий холестерин	0,66	< 0,001
Липопротеины низкой плотности	0,59	< 0,001
Калий	-0,34	< 0,001
Индекс массы тела	0,59	< 0,001
Систолическое артериальное давление	0,28	0,024
E/e'	0,58	< 0,001

Таблица 4

Взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и другими лабораторно-инструментальными показателями

Параметр	Коэффициент корреляции r	p
Креатинин	0,32	< 0,001
Общий холестерин	0,48	< 0,001
Липопротеины низкой плотности	0,45	< 0,001
Калий	-0,18	0,014
Индекс массы тела	0,48	< 0,001
Систолическое артериальное давление	0,19	0,034
E/e'	0,32	< 0,001

нии EPHESUS применение эплеренона также приводило к снижению уровня МНУП [17].

Обнаруженная нами и другими исследователями корреляция между плазменными уровнями альдостерона и МНУП лишь демонстрирует факт наличия связи между этими гормонами, не проясняя ее причинно-следственный характер. Потенциальные причины подобного взаимодействия сложны и разнообразны.

Известно, что НУП является ингибитором секреции альдостерона в надпочечниках. В свою очередь, главным

стимулом синтеза НУП предсердиями и желудочками является повышение давления в камерах сердца и растяжение их стенок [18]. Избыточная продукция альдостерона и/или увеличение экспрессии минералокортикоидных рецепторов в сердце влекут за собой стимуляцию процессов гипертрофии и фиброобразования миокарда и развитие его диастолической дисфункции [19]. Возрастающее напряжение стенок сердца приводит к индукции синтеза МНУП и увеличению его концентрации в системном кровотоке. Таким образом, МНУП крови является маркером гемодинамического стресса, индуцированного гиперальдостеронемией.

Взаимодействие двух изучаемых гормонов может быть опосредовано жировой тканью. Показано, что МНУП вызывает усиление липолиза в жировой ткани, способствуя секреции в кровоток свободных жирных кислот. В избытке высвобождаясь из депо висцерального жира, окисленные жирные кислоты стимулируют секрецию альдостерона надпочечниками [20].

Посредником между альдостероном и МНУП могут быть и другие сопутствующие заболевания. Так, хронические обструктивные заболевания легких и почечная дисфункция являются известными внекардиальными причинами повышения уровня как МНУП, так и альдостерона [18, 21]. В нашем исследовании эти заболевания наряду с ожирением чаще встречались среди лиц с гиперальдостеронемией.

Заключение

Таким образом, у больных ХСНсФВ плазменная концентрация альдостерона тесно взаимосвязана с уровнем NT-proBNP. Уровень NT-proBNP существенно выше среди лиц с гиперальдостеронемией по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень альдостерона. По мере возрастания степени гиперальдостеронемии плазменная концентрация NT-proBNP увеличивается.

Новизной и главной научной ценностью нашей работы стало выявление прямой взаимосвязи между альдостероном и МНУП у пациентов с ХСНсФВ. Несомненным лимитирующим фактором исследования является его поперечный характер. Дальнейшие проспективные работы в этой области помогут пролить свет на причины такой взаимосвязи и усовершенствовать методы биомаркер-управляемой терапии больных ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7–13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (in Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Mentz R.J., Bakris G.L., Waebler B., McMurray J.J.V., Gheorghiu M., Ruilope L.M. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int. J. Cardiol.* 2013;167:1677–1687. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007
3. Milliez P., Girerd X., Plouin P.-F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:1243–1248. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
4. Murin J. Cardiovascular effects of aldosterone. *Bratisl. Lek. Listy*. 2005;106:3–19.
5. Sata M., Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Med. Investig. JMI*. 2010;57:12–25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
6. Funder J.W. RALES, EPHEUS and redox. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;93:121–125. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.12.010
7. Медведева Е.А. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии хронической сердечной недостаточности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(4):105–114. [Medvedeva E.A. Application of biomarkers use for diagnostics, prediction and controlled therapy of chronic heart failure. *Siberian Medical Review*. 2017;(4):105–14. (in Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114
8. Anand I.S., Latini R., Glazer R., Hester A., Masson S., Maggioni A.P. Prognostic Value of Aldosterone in Heart Failure — Results from Val-HeFT. *J. Card. Fail.* 2003;9:29. DOI: 10.1016/S1071-9164(03)00442-1
9. Güder G., Hammer F., Deutschbein T., Brenner S., Berliner D., Deubner N. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J. Card. Fail.* 2015;21:208–216. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.12.011
10. Linssen G.C.M., Jaarsma T., Hillege H.L., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-proBNP after hospitalisation for heart failure. *Neth. Heart J. Mon. J. Neth. Soc. Cardiol. Neth. Heart Found.* 2018;26:486–492. DOI: 10.1007/s12471-018-1145-x
11. Prognostic value of BNP in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005;2:231–232. DOI: 10.1038/npcardio0182
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Kardiol. Pol.* 2016;74(10):1037–1147. DOI: 10.5603/KP.2016.0141
13. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Frampton C.M., Yandle T.G., Skelton L., Nicholls M.G. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008;29:2489–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn383
14. Buglioni A., Cannone V., Cataliotti A., Sangaralingham S.J., Heublein D.M., Scott C.G. Circulating Aldosterone and Natriuretic Peptides in the General Community: Relationship to Cardiorespiratory and Metabolic Disease. *Hypertension*. 2015;65:45–53. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03936
15. Yamada T., Koyama T., Furuta I., Takeda M., Nishida R., Yamada T. Association of NT-proBNP with plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in women with singleton pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4:23–28. DOI: 10.1016/j.preghy.2013.08.002
16. Rousseau M.F., Gurné O., Duprez D., Van Mieghem W., Robert A., Ahn S. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40:1596–1601. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02382-3
17. Ketelslegers J.-M., Zannad F., Gruson D., Cumps J., Vincent J. Relationship between Survival and Basal and Early Changes in BNP, Nt-pBNP, and Big-ET-1 Found in EPHEUS Data. *J. Card. Fail.* 2008;14:38. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.133
18. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009;1:89–97. [Kozlova I.A., Kharlamova I.Ye. Natriuretic Peptides: Biochemistry, Physiology, Clinical Implication. *Jeneral Reanimatology*. 2009;1:89–97. (in Russian)]
19. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э., Касем С.С. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал НАМН Украины*. 2014;20(1):43–51. [Vatutin N.T., Shevelyok A.N. The role of hyperaldosteronism and prospects of using aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014;20(1):43–51. (in Russian)]
20. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? *Архив внутренней медицины*. 2016;6(4):21–29. [Vatutin N.T., Shevelyok A.M., Degtiarova G.E.

- Aldosterone and obesity: where to look for the key to therapy? *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(4):21–29. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29
21. Ватулин Н.Т., Шевелёк А.Н. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):92–98. [Vatutin N.T., Shevelyok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):92–98. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98

Поступила 15.06.2020

Емельяненко М.В.¹, Овчинников Ю.В.¹, Стеклов В.И.¹, Емельяненко В.М.^{2,3}

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТАБЛЯЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТИПИЧНЫМ ТРЕПЕТАНИЕМ ПРЕДСЕРДИЙ

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 107392, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

³ООО «Первый клинический медицинский центр», 601900, Ковров, Россия

В статье представлены клинические, инструментальные и электрофизиологические предикторы возникновения постабляционной фибрилляции предсердий (ФП) после радиочастотной абляции (РЧА) кавотрикусикулярного истмуса у 209 пациентов с типичным трепетанием предсердий (ТТП). Проанализированы результаты собственного опыта лечения этих больных. Описана методика модифицированного интраоперационного электрофизиологического теста индукции ФП у больных с ТТП. Проведена оценка роли указанной методики в возникновении постабляционной ФП. Разработана математическая модель прогнозирования постабляционной ФП на интраоперационном этапе лечения пациентов с ТТП.

Ключевые слова: типичное трепетание предсердий, радиочастотная абляция, кавотрикусикулярный истмус, предикторы фибрилляции предсердий, электрофизиологический провокационный тест.

Для цитирования: Емельяненко М.В., Овчинников Ю.В., Стеклов В.И., Емельяненко В.М. Математическая модель прогнозирования постабляционной фибрилляции предсердий у пациентов с типичным трепетанием предсердий. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):685–690. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-685-690>

Для корреспонденции: Емельяненко Михаил Владимирович — преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: sudmed1@gmail.com

Emelyanenko M.V.¹, Ovchinnikov Yu.V.¹, Steklov V.I.¹, Emelyanenko V.M.^{2,3}

MATHEMATICAL MODEL FOR FORECASTING POSTABLATIVE ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH TYPICAL ATRIAL FLUTTER

¹Military Medical Academy named after Kirov S.M. (branch) Ministry of Defense of the Russian Federation, 107392, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russia

³First Clinical Medical Center LLC, 601900, Kovrov, Russia

The article represents clinical, instrumental and electrophysiological predictors of postablative atrial fibrillation (AF) occurrence after radiofrequency ablation of cavotricuspid isthmus in 209 patients with typical atrial flutter. The results of our own experience in the treatment of these patients are analyzed. The technique of the modified intraoperative electrophysiological test of AF induction in patients with typical atrial flutter is described. The role of this technique in the occurrence of postablative AF is evaluated. A mathematical model for predicting postablative AF at the intraoperative stage of treatment of patients with typical atrial flutter has been developed.

Keywords: typical atrial flutter, radiofrequency ablation, cavotricuspid isthmus, predictors of atrial fibrillation, electrophysiological provocative test.

For citation: Emelyanenko M.V., Ovchinnikov Yu.V., Steklov V.I., Emelyanenko V.M. Mathematical model for forecasting postablative atrial fibrillation in patients with typical atrial flutter. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):685–690.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-685-690>

For correspondence: Mikhail V. Emelyanenko — lecturer of the Department of emergency therapy of the branch of the Military Medical Academy named after Kirov S.M.; e-mail: sudmed1@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Emelyanenko M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9919-2203>

Ovchinnikov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Received 25.05.2020

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенной аритмией среди населения [1], особенно у лиц старшей возрастной категории [2]. ФП часто осложняется развитием тромбоемболии головного мозга и эмболий других локализаций [3], нередко приводящих к инвалидизации и, таким образом, к большой социаль-

но-экономической нагрузке на бюджеты развитых стран [4]. Одним из методов лечения ФП является радиочастотная катетерная абляция аритмогенных зон в сердце.

Эффективными способами уменьшения частоты осложнений ФП служат ее ранняя диагностика и профилактика. Оптимальный метод, позволяющий врачу и па-

циенту оценить риск возникновения ФП, — это изучение факторов риска данной аритмии. Факторы риска ФП в общей популяции хорошо изучены, это возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, инфаркт миокарда и др. В то же время у пациентов с типичным трепетанием предсердий (ТТП), в особенности кому выполняется операция радиочастотной абляции (РЧА) кавотрикуспидального истмуса (КТИ), уделяется недостаточное внимание наличию или возможности возникновения у них второй аритмии — ФП. Известно, что ФП и ТТП являются родственными аритмиями, зачастую сосуществующими вместе [5]. Учитывая, что изолированное ТТП в общей популяции в отличие от ФП встречается гораздо реже — 0,037% [6], то всегда, когда мы видим пациента с ТТП, мы обязаны подозревать наличие у него еще и ФП.

Результаты многочисленных исследований доказали, что после операции РЧА КТИ у значительной части пациентов в последующем будет возникать ФП [7, 8]. Терминологически мы определили ее как постабляционную ФП. Однако проблема раннего выявления постабляционной ФП у такой группы пациентов еще далека от своего полного разрешения [9]. Большинство исследований, рассматривающих данный вопрос, опираются на отдельно взятые факторы риска, приводя один или несколько предикторов в качестве статистически значимых ассоциаций [9] с постабляционной ФП. Однако ФП — это многофакторное заболевание, требующее оценки не только отдельного фактора риска, но и взаимосвязей множества изучаемых факторов между собой. Поэтому оценка одного или нескольких отдельно взятых факторов риска возникновения послеоперационной ФП не может обеспечить высокой прогностической точности. К тому же результаты работ о прогностической ценности факторов риска послеоперационной ФП противоречивы [9, 10].

Таким образом, указанные нерешенные проблемы в исследуемой теме послужили мотивом для разработки в рамках данной работы методики, позволяющей лечащему врачу и электрофизиологу с высокой долей вероятности определить риск развития послеоперационной ФП у пациентов с ТТП, подвергающихся РЧА КТИ.

Материал и методы

В исследование включены 209 пациентов с типичным трепетанием предсердий, которым в период с 2010 по 2015 г. на базе ФКУ «Центральный военно-клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России выполнялась операция РЧА КТИ. Возрастной диапазон обследованных пациентов был от 23 до 95 лет, средний возраст составил $64 \pm 11,4$ года. Среди обследованных было 189 (90,5%) мужчин в возрасте от 23 до 95 лет (средний возраст $64 \pm 11,5$ года) и 20 (9,5%) женщин в возрасте от 44 до 81 года (средний возраст $64 \pm 11,1$ года). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В зависимости от возникновения после РЧА КТИ постабляционной ФП все пациенты были разделены на две

группы: первая группа — 142 пациента без развившейся ФП, группа ПАФ(-); вторая группа — 67 пациентов с развившейся постабляционной ФП, группа ПАФ(+). В сравниваемых группах оценивались общеклинические, инструментальные и электрофизиологические признаки.

Особенностью исследования явилось проведение в конце операции РЧА КТИ электрофизиологического провокационного теста (ЭФП-тест) с последующей оценкой его роли в возникновении постабляционной ФП. На основании комбинации статистически значимых ассоциированных факторов риска формировалась прогностическая модель постабляционной ФП. Период послеоперационного наблюдения составил до 4 лет.

Операция РЧА КТИ проводилась в условиях рентгеноперационной по стандартной методике с использованием орошаемого абляционного катетера и двух диагностических катетеров. Радиочастотные аппликации наносились в режиме контроля по температуре с максимальной температурой воздействия 45°C и максимальной мощностью 45 Вт. Конечной точкой операции было создание линии полного блока проведения импульса в КТИ с верификацией критериев полного двунаправленного блока проведения импульса в правом предсердии и невозможности индукции пароксизма ТТП при проведении интраоперационного эндокардиального провокационного теста. Данный тест проводился в конце операции по завершению РЧА с целью индукции ТТП (оценка

Таблица 1

Клиническая характеристика исследованных пациентов (n = 209)

Характеристика	Значение
Возраст, годы	64 ± 11
Пол, мужчины, n (%)	189 (90,5)
ИМТ	$28,6 \pm 4,3$
Длительность аритмического анамнеза ТТП, годы	$4,4 \pm 4,8$
Пароксизмальная форма ТТП, n (%)	127 (61)
Персистирующая и длительно персистирующая форма ТТП, n (%)	82 (39)
Анамнез ФП до РЧА КТИ, n (%)	105 (50)
Гипертоническая болезнь, n (%)	165 (78)
I стадии, n (%)	15 (7,1)
II стадии, n (%)	136 (65)
III стадии, n (%)	14 (6,6)
Длительность гипертензивного анамнеза, годы	$8,5 \pm 7,8$
ИБС, n (%)	70 (33)
ПИКС, n (%)	28 (13)
СД, n (%)	23 (11)
ФВ ЛЖ, %	56 ± 9
ЛП, см	$4,3 \pm 0,6$
ПП, см	$3,7 \pm 0,6$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет.

эффективности операции), второй важной целью проведения теста являлась оценка индуцируемости ФП. ЭФП-тест проводился по модифицированной нами методике [11] с применением протокола возрастающе-учащающей сверхчастой стимуляции правого предсердия из области устья коронарного синуса. Сверхчастая эндокардиальная стимуляция предсердий осуществлялась с проксимальной пары электродов диагностического многополюсного катетера, расположенного в большой вене сердца, с частотой стимуляции в диапазоне от 200 до 333 импульсов в минуту, шаг возрастания частоты стимуляции 15 импульсов в минуту с длительностью стимуляции на каждой ступени по 10 с. Перерыв между стимуляционными залпами составлял 5 с. Сила тока наносимого стимула равнялась 7 мА, длительность наносимого стимула 2 мс. В случае возникновения устойчивого пароксизма ФП (длительностью более двух минут) тест считался положительным.

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и STATISTICA 10. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Статистический анализ матрицы данных с вариативными переменными включал в себя анализ таблиц сопряженности, проверку нормальности распределения количественных признаков в сравниваемых группах, сравнительный анализ групповых средних в оцениваемых двух группах, построение уравнений логистической регрессии для интраоперационного этапа лечения пациента, а также ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены наиболее значимые качественные общеклинические, инструментальные и электрофизиологические признаки, ассоциированные с возникновением постабляционной ФП. Связь качественных признаков оценивалась по критерию Пирсона Хи-квадрат и достигнутому уровню статистической значимости этого критерия, а интенсивность связи оценивалась с помощью критерия V Крамера.

Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что наиболее сильная ассоциация с постабляционной ФП выявлена с тяжестью симптомов ТТП, синкопальными состояниями и анамнезом ФП до РЧА КТИ. Наиболее часто постабляционная ФП встречалась у пациентов с выраженными симптомами аритмии по шкале EHRA (58% пациентов). У 8 пациентов из группы постабляционной ФП выявлены синкопальные состояния в течение аритмического синдрома до РЧА КТИ. Интересной и важной, на наш взгляд, оказалась связь возникновения постабляционной ФП с приемом β-блокаторов при лечении ТТП: реже постабляционная ФП возникала при приеме II класса антиаритмиков (β-блокаторов) по классификации Vaughan-Williams. Однако интенсивность данной связи оказалась невысокой ($r = 0,31$). Статистически значимо ассоциированными с постабляционной ФП оказались митральная

недостаточность и наличие предсердной экстрасистолии в клиническом течении ТТП ($r = 0,35$). Из группы пациентов ПАФ(+) у 53% отмечалась предсердная экстрасистолия, в группе пациентов ПАФ(-) предсердная эктопия отмечалась лишь в 29% случаев. Помимо этого, у 50% пациентов из группы ПАФ(+) имелась митральная недостаточность. Среди электрофизиологических параметров наиболее значимая ассоциация постабляционной ФП выявлена с модифицированным ЭФП-тестом. Связь постабляционной ФП с ЭФП-тестом оказалась самой интенсивной среди всех оцениваемых нами не только электрофизиологических, но также общеклинических и эхокардиографических показателей. Мы выявили, что ЭФП-тест был положительным в 86% случаев в группе пациентов ПАФ(+), в то время как в группе ПАФ(-) ЭФП-тест оказался положительным лишь в 15% случаев. Результат анализа парных таблиц сопряженности между постабляционной ФП и ЭФП-тестом показан на рис. 1.

При вычислении диагностических характеристик ЭФП-теста выявлено, что чувствительность методики составила 93%, специфичность — 73%, прогностическая положительность результата — 85%, а прогностическая отрицательность результата — 86%.

Среди исследованных количественных признаков, ассоциированных с возникновением постабляционной ФП, статистически значимой связью обладали признаки, представленные в табл. 3.

Таблица 2

Качественные признаки, ассоциированные с развитием постабляционной ФП

Название признака	Величина критерия V Крамера	Достигнутый уровень значимости, <i>p</i>
Пол	0,05	0,4235
Симптомы ТТП (по шкале EHRA)	0,23	0,01
Синкопе в клинической картине ТТП	0,17	0,0423
Прием β-блокаторов при лечении ТТП	0,31	0,0039
ГБ	0,15	0,1748
ПИКС	0,09	0,3837
Анамнез ФП до РЧА КТИ	0,5	<0,0001
Симптомы аритмии после РЧА КТИ	0,9	<0,0001
Предсердная экстрасистолия	0,35	0,0002
Недостаточность митрального клапана	0,27	0,0165
Недостаточность трикуспидального клапана	0,14	0,6460
Недостаточность аортального клапана	0,18	0,2183
Фоновый ритм при РЧА КТИ (синусовый или пароксизм ТТП)	-0,25	0,0003
Анатомическая область КТИ при РЧА ТТП	0,12	0,3183
ЭФП-тест	0,7	< 0,0001

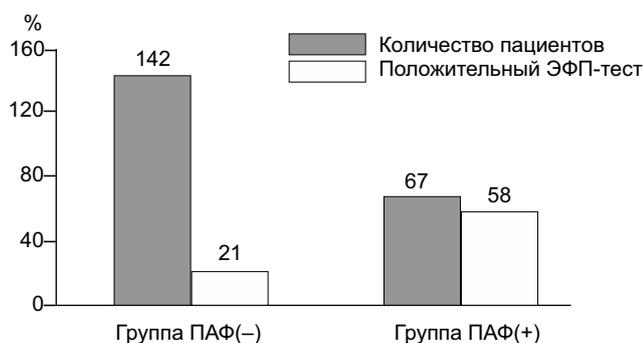


Рис. 1. Ассоциация постабляционной ФП и ЭФП-теста:

для группы ПАФ (+) $p < 0,0001$, $r = 0,7$; ЭФП — электрофизиологический провокационный тест

У пациентов с постабляционной ФП выявлен в два раза более длительный анамнез ТТП до операции РЧА КТИ, составивший 7 лет. В группе пациентов ПАФ(+) отмечался продолжительный анамнез гипертонической болезни продолжительностью 11 лет. Максимальные цифры систолического АД в группе ПАФ(+) были на 20 мм рт. ст. выше, чем в группе ПАФ(-). Значимо большим был и уровень повседневного систолического АД в группе

ПАФ(+) со средним значением 135 мм рт. ст., превышая на 7 мм рт. ст. среднее значение в группе ПАФ(-). Также значимо большими в группе ПАФ(+) оказались размеры ПП и систоло-диастолические размеры ЛЖ, закономерно меньшей оказалась и ФВ ЛЖ, среднее значение которой составило 54%. Следует отметить, что размер ЛП в сравниваемых группах существенно не отличался. Среди количественных электрофизиологических признаков достоверные различия выявлены только в средней продолжительности одного РЧ-воздействия, которое в группе ПАФ(+) было на 20 с меньше.

Учитывая выявленные факторы риска, статистически значимо ассоциированные с постабляционной ФП, мы задались целью на основе их комбинаций получить прогнозную модель, которая позволяла бы определять вероятность развития постабляционной ФП на интраоперационном этапе во время РЧА КТИ. Математическим инструментом, позволившим реализовать итоговую вероятность прогноза, послужил метод логистической регрессии с акцентом на включение в уравнение регрессии такого фактора риска, как ЭФП-тест. В уравнение вошло шесть предикторов, общий вид уравнения представлен ниже:

$$p = \frac{\exp(21,92 + 0,056 \cdot \text{МаксДАД} + (-0,145 \cdot \text{САД}) + (\beta_3 \cdot X_3) + (\beta_4 \cdot X_4) + (\beta_5 \cdot X_5) + (-3,11 \cdot \text{ЭФП}))}{1 + \exp(21,92 + 0,056 \cdot \text{МаксДАД} + (-0,145 \cdot \text{САД}) + (\beta_3 \cdot X_3) + (\beta_4 \cdot X_4) + (\beta_5 \cdot X_5) + (-3,11 \cdot \text{ЭФП}))}$$

Таблица 3

Результаты сравнения групповых средних количественных признаков в исследуемых двух группах

Показатель	Групповые средние и среднеквадратичное отклонение		Уровень значимости p	
	группа ПАФ(-) ($n = 142$)	группа ПАФ(+) ($n = 67$)	критерий Краскела–Уоллиса	критерий Ван дер Вардена
Возраст, годы	63,86 ± 11,46	64,07 ± 11,69	0,7407	0,8601
ИМТ	28,64 ± 4,67	28,17 ± 3,46	0,9122	0,7783
Длительность анамнеза ТТП, годы	3,12 ± 3,66	6,94 ± 6,00	<0,0001	<0,0001
Длительность гипертонического анамнеза, годы	7,28 ± 6,51	11,35 ± 9,53	0,0036	0,0022
Максимальные цифры САД, мм рт. ст.	171,42 ± 25,29	192,72 ± 27,48	<0,0001	<0,0001
Максимальные цифры ДАД, мм рт. ст.	98,65 ± 11,60	105,98 ± 13,19	0,0002	0,0001
Офисное САД, мм рт. ст.	128,19 ± 8,00	135,67 ± 10,58	<0,0001	<0,0001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	81,17 ± 5,49	85,14 ± 6,15	<0,0001	<0,0001
КДД ЛЖ, см	5,33 ± 0,56	5,55 ± 0,69	0,0111	0,0260
КСД ЛЖ, см	3,72 ± 0,55	3,84 ± 0,74	0,2863	0,3506
КДО ЛЖ, мл	143,22 ± 29,61	158,58 ± 37,70	0,0020	0,0046
КСО ЛЖ, мл	61,14 ± 20,68	73,60 ± 0,46	0,0003	0,0007
ФВ ЛЖ, %	57,13 ± 9,05	54,32 ± 8,65	0,0147	0,0216
Размер ПЖ, см	3,20 ± 0,37	3,19 ± 0,36	0,9701	0,8607
Размер ПП, см	3,67 ± 0,63	4,04 ± 0,67	0,0003	0,0003
Размер ЛП, см	4,30 ± 0,61	4,38 ± 0,58	0,1870	0,3106
Длительность операции РЧА КТИ, мин	98,57 ± 44,41	108,69 ± 43,44	0,0732	0,1132
Длительность R-скопии при операции РЧА КТИ, мин	18,04 ± 14,42	17,30 ± 9,56	0,3062	0,4675
Количество РЧ-аппликаций	13,99 ± 9,07	13,30 ± 5,16	0,3976	0,4749
Максимальная температура РЧ-воздействия, °C	44,07 ± 2,51	46,80 ± 7,44	0,2325	0,0684
Максимальная мощность РЧ-воздействия, Вт	45,80 ± 2,42	45,82 ± 3,03	0,6267	0,6823
Продолжительность шага одной РЧ-аппликации, с	123,55 ± 73,02	102,46 ± 44,76	0,0098	0,0046

где величина β_1 — коэффициент регрессии соответствующего предиктора X_1 ; МаксДАД — предиктор «максимальные цифры ДАД»; САД — предиктор «офисное САД»; β_3 — коэффициент регрессии, равный 1,05 для предиктора « X_3 »; X_3 — предиктор «дополнительные образования в сердце»; β_4 — коэффициент регрессии, равный 0,8 для предиктора « X_4 »; X_4 — предиктор «анатомическая область истмуса»; β_5 — коэффициент регрессии, равный 2,76 для предиктора « X_5 »; X_5 — предиктор «анамнез ФП до РЧА КТИ»; ЭФП — предиктор «электрофизиологический провокационный тест».

На рис. 2 приведен ROC-анализ для построенной математической модели.

Процент конкордации модели составил 93,9%, коэффициент D-Зомера 0,883. Таким образом, использованная нами математическая модель прогнозирует постабляционную ФП на интраоперационном этапе с вероятностью до 94% у пациентов, подвергающихся РЧА КТИ. На наш взгляд, у больных с ТТП, подвергающихся РЧА КТИ, целесообразно использовать данную модель прогнозирования с целью определения показаний к проведению профилактической абляции ФП. В случае высокого риска возникновения постабляционной ФП оператор может расширить ход операции РЧА с устранением очагов аритмии еще и в левом предсердии. Результаты немногочисленных исследований по такой превентивной РЧА устьев легочных вен у пациентов с ТТП показывают обнадеживающие результаты [11, 13, 14] свободы от рецидивов ФП. Немногочисленность работ, посвященных оценке эффективности превентивной РЧА ФП у пациентов с типичным ТП, с одной стороны, и обнадеживающие результаты этих работ, с другой, являются мотивирующими факторами к проведению дальнейших исследований в этой теме.

Таким образом, интраоперационная индукция ФП по завершении РЧА КТИ, на наш взгляд, является важнейшим прогностическим признаком послеоперационного возникновения ФП. Выявленная роль ЭФП-теста в прогнозе постабляционной ФП доказывает ведущее значение данного электрофизиологического фактора, а сама методика проведения протокола стимуляции служит своеобразным ключом в оценке постабляционной ФП.

Использование унифицированного протокола стимуляции позволяет стандартизировать методику выявления постабляционной ФП, так как использование щадящих и неагрессивных с электрофизиологической точки зрения протоколов индукции (например, программируемая стимуляция правого предсердия) приводит к невысокой вероятности возникновения ФП и, соответственно, ложноотрицательной интерпретации результатов. С другой стороны, применение агрессивных протоколов (сверхчастая стимуляция правого предсердия с частотой 333 имп./мин и более) может провоцировать ФП в том числе и у здоровых лиц (ложноположительный результат).

Выводы

С развитием постабляционной фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной абляции ти-

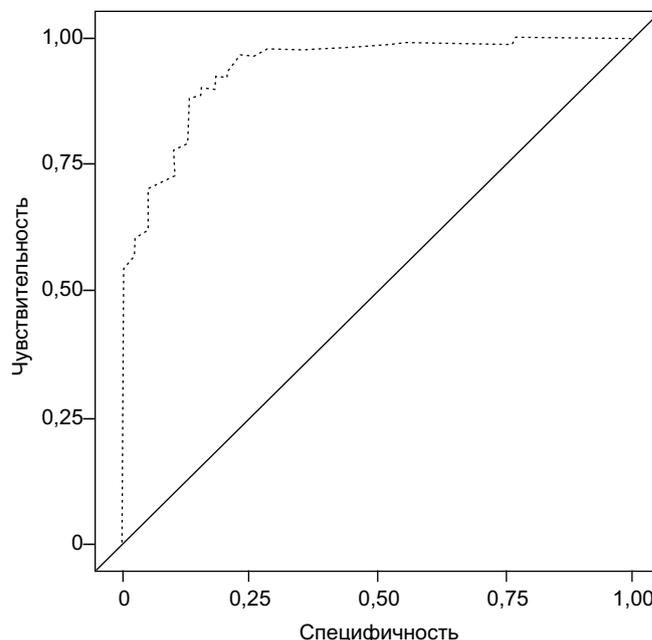


Рис. 2. График ROC-кривой для интраоперационной модели. Area Under the Curve (AUC) — площадь под кривой = 0,9414

пичного трепетания предсердий ассоциированы следующие основные факторы риска: индуцируемость ФП на фоне модифицированного интраоперационного ЭФП-теста, документированная до абляции фибрилляция предсердий, наличие предсердной экстрасистолии, повышение офисного САД до 135 мм рт. ст. и более, повышение офисного ДАД до 85 мм рт. ст. и более, длительность анамнеза ТТП более 7 лет, длительность анамнеза артериальной гипертензии более 11 лет, снижение ФВ ЛЖ менее 54%.

Электрофизиологический провокационный тест индукции ФП у больных с ТТП явился статистически значимым ($p < 0,0001$; коэффициент корреляции V Крамера 0,7) фактором, ассоциированным с послеоперационным возникновением фибрилляции предсердий. Чувствительность метода составила 93%, специфичность — 73%.

Интраоперационная математическая модель с высокой долей вероятности прогнозирует развитие постабляционной фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся абляции КТИ, способствуя принятию решения непосредственно на интраоперационном этапе о необходимости проведения профилактической абляции ФП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–47.
2. Alonso A., Bengtson L.G. A rising tide: the global epidemic of atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129:829–830.

3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
4. Kim M.H., Johnson S.S., Chu B.C., Dalal M.R., Schulman K.L. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes*. 2011;4:313–320.
5. Waldo A.L., Feld G.K. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter: mechanisms and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:779–786.
6. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(8):1493–531.
7. Lee Y.S., Hyun D.W., Jung B.C. et al. KTK Cardiac Electrophysiology Working Group. Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. *J. Cardiol.* 2010;56:348–53.
8. Ozcan C., Strom J.B., Newell J.B. et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation and its impact on long-term survival in patients with supraventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16:1508–14.
9. Brembilla-Perrot B., Girerd N., Sellal J. M. et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014;25:813–820. DOI: 10.1111/jce.12413.
10. Ellis K., Wazni O., Marrouche N., Martin D. et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007;18:799–802.
11. Стеклов В.И., Серговец А.А., Рзаев Ф.Г. и др. Предикторы фибрилляции предсердий у пациентов с трепетанием предсердий после радиочастотной абляции нижнего перешейка. *Вестник аритмологии*. 2017;87:23–27. [Steklov V.I., Sergoventsev A.A., Rzaev F.G. et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with atrial flutter after radiofrequency ablation of the lower isthmus. *Vestnik aritmologii*. 2017;87:23–27. (in Russian)]
12. Navarrete A., Conte F., Moran M. et al. Ablation of atrial fibrillation at the time of cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter without documented atrial fibrillation derives a better long-term benefit. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(1):34–8. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01845.x.
13. Steinberg J.S., Romanov A., Musat D. et al. Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: the PReVENT AF Study I. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1567–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.011.
14. Mohanty S., Natale A., Mohanty P. Pulmonary vein isolation to reduce future risk of atrial fibrillation in patients undergoing typical flutter ablation: results from a randomized pilot study (REDUCE AF). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015;26(8):819–25. DOI: 10.1111/jce.12688.

Поступила 25.05.2020

Сахин В.Т.¹, Крюков Е.В.⁴, Григорьев М.А.², Казаков С.П.⁴, Сотников А.В.³,
Гордиенко А.В.³, Рукавицын О.А.⁴

ЗНАЧЕНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА, ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

¹ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» МО РФ, 142110, Подольск, Россия

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» МО РФ, 105229, Москва, Россия

Цель. Изучить влияние гепцидина, растворимого рецептора трансферрина (sTfR), цитокинов на обмен железа и развитие анемии у ревматологических больных, предложить рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний (АХЗ) по ведущему патогенетическому фактору. **Материал и методы.** Обследованы 126 ревматических больных: 34 мужчины (45,8 [36–54,9] года), 92 женщины (49,5 [38–60] года). В 1-ю группу вошел 41 пациент с АХЗ, во 2-ю — 29 с сочетанием АХЗ и ЖДА, в 3-ю — 34 с железodefицитной анемией (ЖДА), 22 пациента составили контрольную группу — без анемии. Выполнен сравнительный анализ между группами с анемией и без нее и корреляционный анализ показателей гемограммы, обмена железа, С-реактивного белка (СРБ), гепцидина, sTfR, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , ИЛ-10, интерферона-гамма (ИНФ- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). **Результаты.** В группе АХЗ повышены концентрации гепцидина, ферритина, СРБ, ИЛ-6 в сравнении с другими группами. Выявлена взаимосвязь между эритроцитами, гемоглобином и ИЛ-6 ($r = -0,3$ и $-0,6$), ИЛ-10 ($r = -0,4$ и $-0,4$), ИНФ- γ ($r = -0,4$ и $-0,3$), ФНО- α ($r = -0,3$ и $-0,3$), гепцидином ($r = -0,5$ и $-0,7$), sTfR ($r = -0,5$ и $-0,7$). Показана зависимость между ИЛ-6 и железом ($r = -0,6$), коэффициентом насыщения трансферрина (КНТ) ($r = -0,5$), ферритином ($r = -0,5$), СРБ ($r = 0,5$), между ФНО- α и ОЖСС ($r = -0,6$), трансферрином ($r = -0,6$), ферритином ($r = -0,7$), между ИЛ-1 β и ОЖСС, ферритином, трансферрином ($r = -0,4$). Установлена взаимосвязь между гепцидином и ИЛ-6 ($r = 0,5$), ИЛ-10 ($r = 0,4$), между sTfR и ИЛ-6 ($r = 0,4$), ИЛ-10 ($r = 0,6$), ИНФ- γ ($r = 0,4$). **Заключение.** Показан многокомпонентный генез анемии у ревматологических больных. Установлено значение нарушений в обмене железа, влияния гепцидина, sTfR и цитокинов на развитие анемии. Предложен рабочий вариант классификации АХЗ (с преимущественным дефицитом железа, с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза, с недостаточной продукцией эритропоэтина).

Ключевые слова: анемия; обмен железа; интерлейкин-6; интерлейкин-10; фактор некроза опухоли альфа; интерлейкин-1-бета; интерферон-гамма; гепцидин; растворимый рецептор трансферрина.

Для цитирования: Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):691–698. <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698>

Для корреспонденции: Сахин Валерий Тимофеевич — канд. мед. наук, старший ординатор кардиологического отделения 1586 Военного клинического госпиталя; e-mail: SahinVT@yandex.ru

Sakhin V.T.¹, Kryukov E.V.⁴, Grigoryev M.A.², Kazakov S.P.⁴, Sotnikov A.V.³, Gordienko A.V.³, Rukavitsyn O.A.⁴ IRON METABOLISM, CYTOKINE SECRETION IN PATIENTS WITH RHEUMATOLOGIC PATHOLOGY

¹1586 Military Hospital of the Ministry of Defense of Russia, 142110, Podolsk, Russia

²Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, 194291, St. Petersburg, Russia

³Russian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, 194044, St. Petersburg, Russia

⁴Main Military Hospital named after Burdenko N.N., 105229, Moscow, Russia

Aim. To study the effect of hepcidin, soluble transferrin receptor (sTfR), and cytokines on iron metabolism and the development of anemia in rheumatologic patients, to propose a working version of the classification of anemia of chronic diseases (ACD) according to the major nosotropic factor. **Material and methods.** 126 patients with rheumatic disease, 34 men (45.8 [36–54.9] years old), 92 women (49.5 [38–60] years old) were examined. Group 1 included 41 patients with ACD. Group 2 included 29 patients with the combination of ACD and IDA and 34 patients with iron deficiency anemia (IDA). Group 3 included 34 patients with IDA and 29 — with the combination of ACD and IDA. Control group included 22 patients without anemia. Comparative analysis between groups with and without anemia and correlation analysis of hemogram parameters, iron metabolism, C-reactive protein (CRP), hepcidin, sTfR, interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-10, interferon gamma (INF- γ) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were performed. **Results.** In the ACD group, the concentrations of hepcidin, ferritin, CRP, IL-6 were increased in comparison with other groups. The correlation was revealed between erythrocytes, hemoglobin and IL-6 ($r = -0,3$ and $-0,6$), IL-10 ($r = -0,4$ and $-0,4$), INF- γ ($r = -0,4$ and $-0,3$), TNF- α ($r = -0,3$ and $-0,3$), hepcidin ($r = -0,5$ and $-0,7$), sTfR ($r = -0,5$ and $-0,7$). Dependence was shown between IL-6 and iron ($r = -0,6$), transferrin saturation index (TSI) ($r = -0,5$), ferritin ($r = -0,5$), CRP ($r = 0,5$), between TNF- α and TIBC ($r = -0,6$), transferrin ($r = -0,6$), ferritin ($r = -0,7$), between IL-1 β and TIBC, ferritin, transferrin ($r = -0,4$). The correlation was noted between hepcidin and IL-6 ($r = 0,5$), IL-10 ($r = 0,4$), between sTfR and IL-6 ($r = 0,4$), IL-10 ($r = 0,6$), INF- γ ($r = 0,4$). **Conclusion.** The multicomponent genesis of anemia in patients with rheumatologic disease was detected. The significance of disorders in iron metabolism, the effect of hepcidin, sTfR and cytokines on the development of anemia was found. A working version of ACD classification (with a predominant iron deficiency, with violations of the regulatory mechanisms of erythropoiesis, with insufficient production of erythropoietin) has been put forward.

Key words: anemia; iron metabolism; interleukin-6; interleukin-10; tumor necrosis factor alpha; interleukin-1-beta; interferon gamma; hepcidin; a soluble transferrin receptor.

For citation: Sakhin V.T., Kryukov E.V., Grigoryev M.A., Kazakov S.P., Sotnikov A.V., Gordienko A.V., Rukavitsyn O.A. Iron metabolism, cytokine secretion in patients with rheumatologic pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):691–698. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698>

For correspondence: Valery Timofeevich Sakhin — PhD, a senior resident cardiology department FSI 1586 Military Clinical Hospital Defense of the Russian Federation; e-mail: SahinVT@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Sakhin V.T., <http://orcid.org/0000-0001-5445-6028>
Kryukov E.V., <http://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
Grigoryev M.A., <http://orcid.org/0000-0003-3586-9067>
Kazakov S.P., <http://orcid.org/0000-0001-6528-1059>
Sotnikov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-5913-9088>
Gordienko A.V., <http://orcid.org/0000-0002-6901-6436>
Rukavitsyn O.A., <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Received 27.05.2020

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает второе место в мире по распространенности после железодефицитной анемии [1, 2], а также является самой частой анемией у госпитализированных пациентов [3]. В свою очередь, анемия у больных с ревматологическими заболеваниями может считаться одним из классических примеров АХЗ [4–6]. У пациентов, не получающих лечение, анемия широко распространена и является одним из самых важных внесуставных проявлений, коррелирующих с физической недееспособностью и повышенной летальностью [1, 7]. Патогенез такой анемии имеет сложный и мультифакторный характер, включает в себя такие механизмы, как сокращение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточный эритропоэз в костном мозге в ответ на анемию, нарушения в обмене железа [4, 8, 9]. Также имеются данные о влиянии провоспалительных цитокинов интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерферон-гамма (ИФН- γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) как на эритропоэз [10], так и на обмен железа. В нескольких исследованиях показано стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез гепцидина, одного из основных регуляторов обмена железа при АХЗ, который вызывает уменьшение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и уменьшение его выделения из депо [11, 12]. Не до конца понятным является значение растворимого рецептора трансферрина как для диагностики АХЗ, так и его роль в патогенезе этой анемии.

Также у больных с ревматологическими заболеваниями может наблюдаться недостаточность фолиевой кислоты (на фоне приема метотрексата), B_{12} -дефицитная анемия, гемолитическая анемия, анемия на фоне миелодиспластического синдрома или лекарственная анемия на фоне таких препаратов, как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин [13, 14].

Понимание механизмов патогенеза АХЗ, а также выделение ведущей причины анемии в каждом конкретном случае может способствовать ее более эффективной коррекции, в том числе и методами таргетной терапии, направленной на блокирование действия провоспалительных цитокинов и гепцидина.

Цель исследования — изучить влияние гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, цитокинов на обмен железа и развитие анемии у пациентов с ревматологической патологией на основании полученных дан-

ных с целью дальнейшей оптимизации подходов к лечению, предложить рабочий вариант классификации АХЗ по ведущему патогенетическому фактору.

Материал и методы

Обследованы 126 пациентов с ревматологической патологией, проходившие обследование и лечение в ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России с 2017 по 2019 г.: 34 мужчины (средний возраст — 45,8 [36–54,9] года), 92 женщины (средний возраст — 49,5 [38–60] года). В исследуемые группы включили 104 (82,5%) пациента с анемией, в контрольную — 22 (17,5%) пациента без анемии. Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (у мужчин число эритроцитов < 4,0 млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л, у женщин число эритроцитов < 3,8 млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л) [15].

Пациенты с анемией разделены на три группы в зависимости от ведущего патогенетического фактора: 1-я группа — АХЗ, 2-я группа — АХЗ + железодефицитная анемия (ЖДА), 3-я группа — ЖДА. Разделение на группы больных с анемией проводилось с использованием критериев, предложенных Van Santen and Worwood [15, 16]:

- диагноз АХЗ устанавливался при коэффициенте насыщения трансферрина (КНТ) > 16%, ферритин ≥ 100 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) ≥ 10 мг/л;
- диагноз ЖДА устанавливался при КНТ < 16%, ферритин < 30 нг/мл, СРБ < 10 мг/л;
- диагноз АХЗ/ЖДА устанавливался при КНТ < 16%, ферритин < 100 нг/мл, СРБ ≥ 10 мг/л;

Число, возраст пациентов в каждой группе, соотношение по полу, нозологии и активность заболевания представлены в табл. 1.

Во всех группах представлены пациенты, сопоставимые по возрасту и полу, с ревматоидным и псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом. Пациенты с болезнью Шегрена включены во все группы, кроме больных из группы АХЗ. Пациенты с болезнью Стилла и системным васкулитом вошли только в группы больных с АХЗ и АХЗ/ЖДА.

Распределение пациентов по нозологическим формам оказалось следующим: ревматоидный артрит — 61 (48,5%), анкилозирующий спондилит —

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов, $M \pm m$

Диагноз, характеристики	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
	АХЗ (n = 41)	АХЗ/ЖДА (n = 29)	ЖДА (n = 34)	без анемии (n = 22)
Ревматоидный артрит				
количество (м/ж)	22 (5/17)	18 (0/18)	14 (2/12)	7 (3/4)
возраст, годы	55,9 ± 5,44	51,6 ± 3,6	44,4 ± 4,1	53,5 ± 2,74
DAS-28	4,52 ± 0,72	5,7 ± 0,3	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,2
ФНС	2,5 ± 0,16	2,5 ± 0,24	2,3 ± 0,2	2,6 ± 0,2
активность	2,27 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2 ± 0,5	2,8 ± 0,1
Псориатический артрит				
количество (м/ж)	3 (0/3)	3 (1/2)	6 (0/6)	6 (2/4)
возраст, годы	51,5 ± 0,5	56,5 ± 10,5	63 ± 5,6	46,3 ± 4,65
DAS-28	5,4 ± 0,3	5,2 ± 0,4	4,9 ± 0,2	4,7 ± 0,1
ФНС	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,24
активность	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,24
Болезнь Шегрена				
количество (м/ж)	0	3 (0/3)	5 (0/5)	4 (0/4)
возраст, годы		25,5 ± 0,5	32 ± 3	53,2 ± 1,65
активность		2,25 ± 0,25	1,25 ± 0,25	1,25 ± 0,25
Анкилозирующий спондилит				
количество (м/ж)	9 (6/3)	5 (5/0)	6 (0/6)	5 (4/1)
возраст, годы	44,6 ± 11,1	39 ± 6	30 ± 2	43,5 ± 3,27
BASDAI	6,6 ± 0,76	5,3 ± 0,8	6,3 ± 0,5	4,92 ± 0,73
ФНС	2,66 ± 0,33	2,5 ± 0,5	2 ± 0,3	2,25 ± 0,25
активность	2,66 ± 0,33	2,5 ± 0,5	1,75 ± 0,4	2,25 ± 0,25
Болезнь Стилла взрослых				
количество (м/ж)	2 (2/0)	0	1 (0/1)	0
возраст, годы	25,5 ± 2,5		38	
активность	2,5 ± 0,5		2	
Системный васкулит				
количество (м/ж)	5 (4/1)		2 (0/2)	0
возраст	48,4 ± 19,4	0	37,9 ± 3	
активность	2,5 ± 0,28		1,5 ± 0,5	

25 (20%), псориатический артрит — 18 (14%), болезнь Шегрена — 12 (9,5%), системный васкулит — 7 (5,5%), болезнь Стилла взрослых — 3 (2,5%).

Диагноз ревматоидного артрита устанавливали на основании классификационных критериев American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism criteria (EULAR) 2010 г. Псориатический артрит диагностировали на основании критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis), 2006 г. Синдром Шегрена диагностировали на основании классификационных критериев SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance), 2012 г. Болезнь Стилла взрослых диагностировали на основании классификационных критериев М. Ямагучи и соавт., 1992 г. Системный васкулит верифицировали на основании классификации Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г. Аксиальный спондилоартрит устанавливали на основании классификационных критериев ASAS (Assesment Ankylosing

Spondylitis Work Group), 2009 г. У всех пациентов оценивали активность заболевания. Функциональную недостаточность суставов (ФНС) определяли у больных с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. При ревматоидном и псориатическом артрите также рассчитывали индекс активности заболевания (DAS28), а при анкилозирующем спондилите также рассчитывался индекс активности BASDAS.

Всем пациентам определяли в периферической крови количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i, производства Японии. Референтные значения (р.зн.) составляли для MCV (mean corpuscular volume — средний объем эритроцита) — 80–100 фл, для MCH (mean corpuscular hemoglobin — среднее содержа-

ние гемоглобина в эритроците) — 27–31 пг, для МСНС (mean corpuscular hemoglobin concentration — средняя концентрация гемоглобина в эритроците) — 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для НСТ (гематокрит) — для мужчин 44–48%, для женщин 36–42%.

Определение уровня сывороточного железа (р.зн. — 8–32 мкмоль/л) (далее — железа), общей железосвязывающей способности (ОЖСС, р.зн. — 44–76 мкмоль/л), ферритина (р.зн. — 20–250 мкг/л), высоко чувствительного С-реактивного протеина (СРБ, р.зн. — 0–35 мг/л) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus Au 480, (производитель Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией. Коэффициент насыщения трансферрина железом (феррозиновым методом) вычисляли по формуле: сывороточное железо, деленное на ОЖСС (р.зн. — 20–50%). Концентрацию трансферрина (р.зн. — 2,15–3,8 г/л) определяли на автоматическом анализаторе Siemens Admia 1200 (производитель Diamond Diagnostics, США) на основании инструкции.

Исследование концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерферона-гамма (ИФН- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) выполнялось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (производитель Awareness Technology Inc., США). Концентрация растворимого рецептора трансферрина (Soluble Transferrin Receptor — sTfR) изучалась на анализаторе ACCESS (Beckman Coulter, США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре Charity («Пробанаучприбор», Россия). Все измерения выполнялись согласно инструкции.

У количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал ($LQ-UQ$), стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между несколькими несвязанными группами определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

Результаты

Результаты сравнительного межгруппового анализа показателей общеклинического анализа крови представлены в табл. 2.

У пациентов трех групп с анемией в сравнении с контрольной группой выявлены более низкий гемоглобин, эритроциты, НСТ, МСН, MCV ($p < 0,05$), число лейкоцитов, тромбоцитов, МСНС не имели межгрупповых различий.

При проведении сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ получены следующие данные (табл. 3).

У пациентов из группы АХЗ/ЖДА и ЖДА концентрация железа и КНТ ниже в сравнении с группой пациентов без анемии ($p < 0,05$). Для пациентов с АХЗ не выявлено статистически значимых различий с пациентами

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой M ($LQ-UQ$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	без анемии	
Лейкоциты, 10^9 /л	8,6 (5,3–10,5)	6,6 (5,6–8,3)	6,1 (4,9–6,8)	6,6 (3,6–8,7)	$p > 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	3,8 (3,6–4,1)	4,2 (3,9–4,4)	4,4 (4,1–4,6)	4,6 (4,3–4,9)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,01$ $p^3 = 0,04$
Гемоглобин, г/л	104,2 (99–114)	101,2 (101–117)	109 (106–114)	141,4 (133–147)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,0001$ $p^3 = 0,0001$
Тромбоциты, 10^9 /л	334,3 (213,5–404)	313,1 (259–384)	320,8 (262–435)	262,6 (218–300)	$p > 0,05$
НСТ, %	32,5 (31,9–34,4)	34,2 (31,8–37)	34,6 (33,2–35,3)	43,3 (40–45,3)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 = 0,0001$ $p^3 = 0,0001$
MCV, фл	83 (78,9–87,7)	81,7 (77–86)	76,8 (75,8–80,2)	92,5 (93–96)	$p^1 = 0,007$ $p^2 = 0,003$ $p^3 = 0,001$
МСН, пг	24,9 (23,2–27,2)	24,7 (20,1–8,6)	24,7 (23,4–25,6)	32,3 (31,6–33)	$p^1 = 0,002$ $p^2 = 0,003$ $p^3 = 0,0008$
МСНС, г/л	301,6 (301,5–323,5)	320 (297–333)	261,8 (310–19)	335 (329–341)	$p > 0,05$

Примечание. $p^{1,2,3}$ — уровень значимости различий показателей между группой контроля и 1-й, 2-й, 3-й группами соответственно.

без анемии в отношении концентрации железа и КНТ ($p > 0,05$), в этой группе концентрация железа выше в сравнении с пациентами с ЖДА ($p < 0,05$), а КНТ выше в сравнении с пациентами с группой больных с ЖДА и АХЗ/ЖДА ($p < 0,05$).

Только в отношении пациентов с ЖДА выявлено статистически значимое различие в концентрации ОЖСС с группой пациентов без анемии ($p < 0,05$). Пациенты из группы АХЗ имели более низкую концентрацию ОЖСС в сравнении с пациентами с АХЗ/ЖДА и ЖДА ($p < 0,05$).

Для пациентов группы АХЗ показаны более высокие концентрация гепцидина и ферритина в сравнении с пациентами трех остальных групп ($p < 0,05$). У пациентов с АХЗ/ЖДА и ЖДА концентрации гепцидина и ферритина не отличались от контрольной группы ($p > 0,05$).

Установлено что концентрация СРБ также самая высокая у пациентов группы АХЗ в сравнении с пациентами из группы АХЗ/ЖДА, ЖДА и без анемии. В группе АХЗ/ЖДА концентрация СРБ выше в сравнении с пациентами с ЖДА и без анемии ($p < 0,05$).

У пациентов с ЖДА показана наиболее высокая концентрация трансферрина в сравнении с пациентами с АХЗ, АХЗ/ЖДА и без анемии ($p < 0,05$). Пациенты оставшихся трех групп не имели межгрупповых различий по этому показателю ($p > 0,05$).

У пациентов с АХЗ, АХЗ/ЖДА и ЖДА выявлена более высокая концентрация sTfR в сравнении с пациентами без анемии ($p < 0,05$) и не доказано межгруп-

повых различий по этому показателю между собой ($p > 0,05$).

По результатам сравнительного анализа концентраций цитокинов установлено следующее (табл. 4).

У пациентов группы АХЗ выявлена максимальная концентрация ИЛ-6 в сравнении с пациентами с АХЗ/ЖДА, ЖДА и без анемии ($p < 0,05$). В отношении ИЛ-10, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ не выявлено межгрупповых различий в исследуемых группах ($p > 0,05$).

При оценке взаимосвязей между цитокинами, гепцидином, sTfR и гемоглобином, эритроцитами, показателями обмена железа получены следующие данные (табл. 5).

Выявлена умеренная корреляционная связь между числом эритроцитов и концентрацией ИЛ-6 ($r = -0,3$), ИЛ-10 ($r = -0,4$), ИНФ- γ ($r = -0,4$), ФНО- α ($r = -0,3$), гепцидином ($r = -0,5$), sTfR ($r = -0,5$). Установлена отрицательная умеренная корреляционная связь между концентрацией гемоглобина и ИЛ-6 ($r = -0,6$), ИЛ-10 ($r = -0,4$), ИНФ- γ ($r = -0,3$), ФНО- α ($r = -0,3$), ИЛ-1 β ($r = -0,4$) и сильная отрицательная корреляционная связь с гепцидином ($r = -0,7$) и sTfR ($r = -0,7$).

Показана отрицательная умеренная корреляционная связь между ИЛ-6 и железом ($r = -0,6$), ОЖСС ($r = -0,3$), КНТ ($r = -0,5$), ферритином ($r = -0,5$), трансферрином ($r = -0,3$) и положительная умеренная корреляционная связь с СРБ ($r = 0,5$). Доказана отрицательная умеренная корреляционная связь между ИЛ-10 и ОЖСС ($r = -0,3$), ферритином ($r = -0,3$), трансферрином ($r = -0,3$). Для ИНФ- γ установлена отрицательная корреляцион-

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа показателей обмена железа, СРБ у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой больных без анемии *M (LQ–UQ)*

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	p
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	без анемии	
Железо, мкмоль/л	11,7 (6,3–15,1)	8,9 (4,6–11,3)	6,6 (3,4–9,2)	13,9 (10,3–16,9)	$p^1 > 0,05$ $p^2 = 0,04$ $p^3 = 0,003$
ОЖСС, мкмоль/л	53,2 (45,5–57,5)	63,5 (56,7–70)	76,7 (74–83)	61,2 (50,7–67,5)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 = 0,001$
КНТ, %	24,1 (12,8–26,2)	13,9 (7,7–17,2)	8,6 (4,6–12)	23,1 (16,6–27,8)	$p^1 > 0,05$ $p^2 = 0,02$ $p^3 = 0,002$
Ферритин, мкг/л	292,7 (146,1–335,1)	59 (12–92,3)	14 (6,2–15,1)	78,5 (36–90,7)	$p^1 = 0,0001$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
Трансферрин, г/л	2,2 (1,9–2,5)	2,5 (2,3–2,8)	3,1 (2,9–3,3)	2,4 (2–2,7)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$ $p^3 = 0,001$
СРБ, мг/л	59,4 (10,9–100,2)	36,2 (11,7–48,9)	7,7 (1,7–8,6)	4,6 (1,2–5,8)	$p^1 = 0,00001$ $p^2 < 0,05$ $p^3 > 0,05$
Гепцидин, нг/мл	504,9 (23,5–916,5)	215,7 (8–51,8)	3,4 (1–4)	232 (0,0–858)	$p^1 = 0,03$ $p^2 > 0,05$ $p^3 > 0,05$
sTfR, нмоль/л	8,6 (3,9–7,1)	6,6 (3,5–6,9)	7 (5,2–8,3)	2,2 (1,5–3,1)	$p^1 = 0,001$ $p^2 = 0,01$ $p^3 = 0,01$

Примечание. $p^{1,2,3}$ — уровень значимости различий показателей между группой контроля и 1-й, 2-й, 3-й группами соответственно.

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа концентрации цитокинов у пациентов трех групп с анемией с контрольной группой больных без анемии *M (LQ-UQ)*

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа	<i>p</i>
	АХЗ	АХЗ/ЖДА	ЖДА	без анемии	
ИЛ-6, пг/мл	35,8 (2,1–41,1)	16,2 (1,5–17,5)	4,7 (1,5–2,5)	2,7 (1,5–3)	$p^1 = 0,006$ $p^{2,3} > 0,05$
ИЛ-10, пг/мл	7,2 (4–6)	3,7 (3–4)	6,2 (3,5–6)	4 (3–4)	$p > 0,05$
ФНО- α , пг/мл	7,9 (3–4)	5 (3–3)	3,7 (3–4,5)	3 (2–3)	$p > 0,05$
ИЛ-1 β , пг/мл	2,4 (2–3)	2,2 (2–2)	2,2 (2–2,5)	2,3 (2–2)	$p > 0,05$
ИНФ- γ , пг/мл	9,8 (8–10)	9,3 (8–10)	9,6 (8–10,5)	8,6 (8–10)	$p > 0,05$

Примечание. $p^{1,2,3}$ — уровень значимости различий показателей между группой контроля и 1-й, 2-й, 3-й группами соответственно.

Таблица 5

Корреляционные связи между концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , гепцидина, растворимого рецептора трансферрина, показателями гемограммы и обмена железа (*r* — коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Железо	ОЖСС	КНТ	Ферритин	Трансферрин	СРБ
ИЛ-6	-0,3	-0,6	-0,6	-0,3	-0,5	0,5	-0,3	0,5
ИЛ-10	-0,4	-0,4	-0,4	-0,3	-	0,5	-0,3	-
ИНФ- γ	-0,4	-0,3	-	-0,3	-	0,3	-0,3	-
ФНО- α	-0,3	-0,3	-	-0,6	-	0,7	-0,6	-
ИЛ-1 β	-	-0,4	-	-0,4	-	0,4	-0,4	-
Гепцидин	-0,5	-0,7	-	-0,6	-	0,6	-0,6	0,3
sTfR	-0,5	-0,7	-0,6	-	-0,5	0,4	-	0,3

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

ная связь с ОЖСС ($r = -0,3$), ферритином и трансферрином ($r = -0,3$). Показана отрицательная корреляционная связь между ФНО- α и ОЖСС ($r = -0,6$), трансферрином ($r = -0,6$) и сильная отрицательная корреляционная связь с ферритином ($r = -0,7$). Для ИЛ-1 β продемонстрирована отрицательная умеренная корреляционная связь с ОЖСС, ферритином и трансферрином ($r = -0,4$).

Установлена отрицательная умеренная корреляционная связь между гепцидином и ОЖСС и трансферрином ($r = -0,6$), прямая умеренная корреляционная связь с ферритином ($r = 0,6$) и СРБ ($r = 0,3$). Для sTfR доказана отрицательная умеренная корреляционная связь с железом ($r = -0,6$) и КНТ ($r = -0,5$) и прямая умеренная корреляционная связь с ферритином ($r = 0,4$) и СРБ ($r = 0,3$).

При исследовании влияния цитокинов на концентрацию гепцидина и sTfR получены следующие данные (табл. 6).

Установлена прямая корреляционная связь умеренной силы между концентрациями гепцидина и ИЛ-6 ($r = 0,5$), ИЛ-10 ($r = 0,4$) и ИЛ-1 β ($r = 0,3$). Доказана взаимосвязь между концентрациями sTfR и ИЛ-6 ($r = 0,4$), ИЛ-10 ($r = 0,6$), ИНФ- γ ($r = 0,4$) и ИЛ-1 β ($r = 0,3$).

Обсуждение

В ходе проведенного обследования АХЗ выявлена у 70 (67%) больных как в виде изолированной формы (39%), так и в сочетании с ЖДА (28%). Только у 33 пациентов диагностирована изолированная ЖДА. Необходимо отметить, что при использовании

Таблица 6

Корреляционные связи между ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИНФ- γ , гепцидином и растворимым рецептором трансферрина

Показатель	ИЛ-6	ИЛ-10	ИНФ- γ	ФНО- α	ИЛ-1 β
Гепцидин	0,5	0,4	-	-	0,3
sTfR	0,4	0,6	0,4	-	0,3

Примечание. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

общеклинического анализа крови не всегда представляется возможность дифференцировать АХЗ от ЖДА, так как не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по значениям MCV, MCH, MCHC ($p > 0,05$).

В группе АХЗ показаны наиболее высокие концентрации гепцидина, ферритина, ИЛ-6, что подтверждает ее воспалительный генез [1, 20, 29].

По результатам корреляционного анализа доказано влияние цитокинов на концентрацию гемоглобина и число эритроцитов. Наиболее выраженное влияние на число эритроцитов установлено для ИЛ-10 ($r = -0,4$) и ИНФ- γ ($r = -0,4$), а на концентрацию гемоглобина — для ИЛ-6 ($r = -0,6$), ИЛ-10 ($r = -0,4$), ИЛ-1 β ($r = -0,4$). Для ИЛ-6 и ФНО- α показана слабая ($r = -0,3$), но статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь с числом эритроцитов, а для ФНО- α и ИНФ- γ слабая ($r = -0,3$), но статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь

с концентрацией гемоглобина. При этом доказано участие цитокинов в обмене железа посредством действия на концентрацию железа (ИЛ-6, ИЛ-10), КНТ (ИЛ-6), ОЖСС, ферритина и трансферрина (ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β).

Установленное воздействие цитокинов на эритропоэз и обмен железа может реализовываться за счет различных механизмов. Так ФНО- α уменьшает абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке через гепцидин-независимый механизм [17]. ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α способствуют усвоению железа макрофагами через опосредованный рецептором трансферрина эндоцитоз с помощью двухвалентного транспортировщика металла-1, а также за счет увеличения поглощения железа лактоферрином и липокалином-2 [18]. Но основным источником железа для макрофагов являются стареющие эритроциты. Цитокины, факторы комплемента и свободные радикалы, образующиеся на фоне воспаления, вызывают повреждение мембраны эритроцитов и способствуют эритрофагоцитозу через стимуляцию рецепторов, распознающих стареющие эритроциты. К таким рецепторам относится домен 4 иммуноглобулина Т-клеток и, возможно, CD-44 [19]. Несмотря на то что гепцидин — основной регулятор экспорта железа из клеток [11, 20], доказано, что бактериальные липополисахариды и ИНФ- γ также блокирует транскрипцию ферропортина, тем самым уменьшая экспорт клеточного железа [21]. Также, по данным некоторых ранее выполненных исследований, ИНФ- γ может быть одним из главных цитокинов, индуцирующих апоптоз эритроцитов через радикально-опосредованный механизм [22]. Кроме того, ИНФ- γ подавляет экспрессию рецептора эритропоэтина в эритроидных предшественниках, препятствует их дифференцировке, стимулируя экспрессию фактора транскрипции PU.1, что снижает продолжительность жизни эритроцитов [23].

Также оценивалось влияние гепцидина и sTfR на эритропоэз. В ранее выполненных исследованиях показана ключевая роль гепцидина, ключевого циркулирующего в крови пептида, как связующего звена между воспалением и обменом железа [20]. Напротив, в отношении sTfR имеются данные о том, что воспаление не влияет на его концентрацию, а увеличение его содержания в крови может свидетельствовать о сопутствующем дефиците железа у ревматологических больных [24].

По результатам настоящего исследования доказано влияние гепцидина и sTfR на концентрацию гемоглобина и число эритроцитов у больных ревматологического профиля. Обнаруженная отрицательная взаимосвязь между концентрацией гепцидина, числом эритроцитов и концентрацией гемоглобина подтверждает его супрессорное влияние на выработку клеток эритрона и согласуется с результатами ранее выполненных исследований [25, 26]. Показана роль гепцидина в обмене железа посредством влияния на ОЖСС и трансферрин ($r = -0,6$), ферритин ($r = 0,6$). Для sTfR подтверждена взаимосвязь как с показателями эритропоэза, в частности гемоглобином ($r = -0,7$), эритроцитами ($r = -0,5$),

так и обмена железа, такими как железо ($r = -0,6$), КНТ ($r = -0,5$), ферритин ($r = 0,4$). Выявленная низкая корреляция между sTfR и СРБ подтверждает слабое влияние воспаления на концентрацию sTfR [27]. С другой стороны, отсутствие статистически значимых различий в концентрации sTfR между пациентами трех групп с анемией свидетельствует о низком значении этого показателя для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА и совпадает с результатами некоторых ранее выполненных исследований [28].

При изучении взаимосвязи между цитокинами, гепцидином и sTfR выявленная корреляция между концентрацией гепцидина и ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β свидетельствует о влиянии этих цитокинов на эритропоэз, в том числе и посредством регуляции синтеза гепцидина. Прямая корреляционная связь между концентрациями ИЛ-6 и гепцидина подтверждает стимулирующее влияние ИЛ-6 на синтез основного регулятора обмена железа и полностью согласуется с результатами ранее выполненных исследований [11, 29].

Установленная корреляционная связь между sTfR и ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ , ИЛ-1 β также подтверждает влияние цитокинов на концентрацию этого регулятора обмена железа.

Заключение

Полученные результаты подтверждают сложный, многокомпонентный патогенез анемии у больных с ревматологической патологией, являющейся частным случаем АХЗ. В развитии этой анемии имеют значение изменения в обмене железа, увеличение концентрации гепцидина и нарушение эритропоэза, в том числе и вследствие влияния цитокинов. На основании анализа ранее выполненных исследований определяется третий важный фактор патогенеза АХЗ — уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина [30].

В связи с этим нами предлагается рабочий вариант классификации АХЗ на основании выделения основного патогенетического фактора анемии:

- АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению АХЗ, в том числе и у больных ревматического профиля. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения как патогенеза и классификации АХЗ, так и повышения эффективности ее терапевтической коррекции, в том числе препаратами таргетного действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. *New Engl. J. Med.* 2005;352:1011–1023. DOI:10.1056/NEJMr041809.

2. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: *Практическая медицина*. 2018:336. [Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. Hematology Tutorial. M.: *Practical medicine*. 2018:336. (in Russian)]
3. Poggiali E., Migone De Amicis M. et al. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur. J. Int. Med.* 2014;25:12–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011
4. Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T., Nissenson A.R. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004;116(7A):50S–7S.
5. *Анемии*. Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:256. [*Anemias*. Ed. O.A. Rukavitsyna. 2nd ed., reprint. and additional. M.: GEOTAR-Media, 2016:256. (in Russian)]
6. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015:143–149. [*Hematology: national guidelines*. Edited by O.A. Rukavitsyn, Moscow: GEOTAR-Media, 2015:143–149. (in Russian)]
7. Han C., Rahman M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2007;34:2177–2182.
8. Gomollon F., Gisbert J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:4659–4665.
9. Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007;21:907–27.
10. Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V. et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: Improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood.* 2002;100:474–482.
11. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология*. 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53. [Sahin V.T., Madjanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic diseases: features of pathogenesis and possibilities of therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53. (in Russian)]
12. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009;38:382–388.
13. Chan F.K., Cryer B., Goldstein J.L. et al. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J. Rheumatol.* 2010;37:167–174.
14. Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int. J. Cardiol.* 2007;115:77–78.
15. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3672–3680.
16. Worwood M., May A. *Iron deficiency anemia and iron overload*. In: Bain BJ, Lewis SM, Bates I, Laffan MA (eds). *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2011:175–200.
17. Atkinson S.H., Rockett K.A., Morgan G. et al. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children. *Blood.* 2008;112(10):4276–4283.
18. Nairz M., Theurl I., Swirski F.K. et al. “Pumping iron”-how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.* 2017;469(3–4):397–418.
19. Miyanishi M., Tada K., Koike M. et al. Identification of Tim4 as a phosphatidyserine receptor. *Nature.* 2007;450(7168):435–439.
20. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1823(9):1434–1443.
21. Guida C., Altamura S., Klein F.A. et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferrremia. *Blood.* 2015;125(14):2265–2275.
22. Dallalio G., Means R.T. Jr. Effects of oxidative stress on human erythroid colony formation: Modulation by gamma-interferon. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;141(6):395–400.
23. Libregts S.F., Gutie’ rrez L., de Bruin A.M. et al. Chronic IFN-g production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood.* 2011;118(9):2578–2588.
24. Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al. Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Lab. Haematol.* 2002;25:155–160.
25. Delaby C., Deybach J.C., Beaumont C. Hepcidin and iron metabolism. *Rev. Med. Interne.* 2007;28:510–512.
26. Гордиенко А.В., Сахин В.Т., Крюков Е.В. и др. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;63(3):91–94. [Gordienko A.V., Sahin V.T., Kryukov E.V. et al. The significance of iron, hepcidin, and soluble transferrin receptor metabolism in the pathogenesis of anemia in patients suffering from malignant neoplasms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;63(3):91–94. (in Russian)]
27. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 2003;101(10):4148–4154.
28. Masson C. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine.* 2011;78:131–137.
29. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2004;113:1271–1278.
30. De Lurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *International Urology and Nephrology.* 2011;43:835–840. DOI: 10.1007/s11255-010-9805-9.

Мелешкевич Т.А.^{1,2}, Курникова И.А.¹, Митичкин А.Е.², Лучина Е.И.², Шевченко М.Е.¹,
Слонимская Г.А.¹, Зернова Е.В.², Мартынова Е.Н.², Кирьянова Л.В.³

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ И НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

¹ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ (РУДН), 117198, Москва, Россия

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», 105187, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Московский государственный строительный университет», 129337, Москва, Россия

Интересными и приоритетными сегодня остаются вопросы формирования и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, особенно в тех случаях, когда сахарный диабет (СД) 2-го типа сочетается с другими эндокринными заболеваниями. Патогенетическая связь механизмов, приводящих к поражению сосудов и нервов на фоне сахарного диабета, и механизмов, например, аутоиммунного поражения щитовидной железы (АИТ) представляется далеко неоднозначной, но сам факт ее существования отрицать невозможно. Цель: определить преобладающий тип коморбидности (транссиндромальная, транснозологическая или хронологическая) и уровень коморбидности по шкале рейтинга заболеваний (CIRS) у пациентов с СД 2-го типа и АИТ, изучить структуру поздних осложнений сахарного диабета у этой группы пациентов и оценить вклад отдельных факторов в увеличение риска развития осложнений. Методы. Обследовано 428 пациентов, находившихся на стационарном лечении в специализированном эндокринологическом отделении, и сформированы две группы: группа наблюдения — 213 человек с диагностированным СД 2-го типа и АИТ и группа сравнения — 215 человек с диагнозом СД 2-го типа, сравнимые по возрасту, длительности СД, индексу массы тела, компенсации заболевания. Анализ включал клинико-лабораторные показатели, результаты исследования уровней гормонов (ТТГ, св.Т4, инсулин, С-пептид) и антител (АТ-ТПО), ультрасонографию щитовидной железы, вычисление индекса инсулинорезистентности (НОМА) и индекса уровня коморбидности (CIRS — cumulative illness rating scale) с последующим корреляционно-регрессионным анализом статистических данных. Состояние периферической нервной системы оценивалось у пациентов обеих групп с помощью электромиографии, и тяжесть диабетической нейропатии определялась по шкалам НДС (Neuropathy Disability Score) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала). Состояние сосудистой системы изучали по данным ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей и эхокардиографии, офтальмоскопии. Результаты. Полученные данные позволили определить факторы, влияющие на риск развития осложнений СД 2-го типа, и установить, что у пациентов с коморбидной эндокринной патологией раньше начинаются и быстрее прогрессируют нейропатические осложнения, однако в отношении сосудистых осложнений такой зависимости не обнаружено. По уравнению линейной регрессии зависимости суммарных осложнений от длительности заболевания выявлено, что развитие сосудистых осложнений у пациентов с сочетанной эндокринопатией происходит даже медленнее, чем у больных с диабетом. Вклад компенсации СД и выявленных факторов риска в прогрессировании диабетических осложнений имел меньшее значение для пациентов с эндокринопатиями. При оценке вклада отдельных параметров наиболее значимыми оказались длительность заболевания СД 2-го типа, альбуминурия, сформировавшийся атеросклероз сосудов нижних конечностей. Заключение. Помимо известных факторов риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений, у пациентов с сочетанной эндокринопатией имели значение сохранность остаточной секреции инсулина и функция почек (хроническая болезнь почек, протеинурия). Распространенность «суммарных» осложнений в группе пациентов с сочетанной эндокринной патологией была ниже, однако нейропатические осложнения у этой же группы наблюдались чаще, что свидетельствует о первичности влияния нарушений функции щитовидной железы на структуру нервной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет; аутоиммунный тиреоидит; диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия; диабетическая нейропатия.

Для цитирования: Мелешкевич Т.А., Курникова И.А., Митичкин А.Е., Лучина Е.И., Шевченко М.Е., Слонимская Г.А., Зернова Е.В., Мартынова Е.Н., Кирьянова Л.В. Факторы риска формирования сосудистых и нейропатических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и аутоиммунным тиреоидитом. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):699–708. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-699-708>

Для корреспонденции: Мелешкевич Татьяна Антоновна — канд. мед. наук, доцент; e-mail: samson2012@yandex.ru

Meleshkevich T.A.^{1,2}, Kurnikova I.A.¹, Mitichkin A.E.², Luchina E.I.², Shevchenko M.E.¹,
Slonimskaya G.A.¹, Zernova E.V.², Martynova E.N.², Kiryanova L.V.³

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF VASCULAR AND NEUROPATHIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russia

²Inozemtsev Municipal Clinical Hospital, 105187, Moscow, Russia

³National Research Moscow State University of Civil Engineering, 129337, Moscow, Russia

Issues of the formation and progression of late complications of diabetes mellitus remain interesting and foreground today, especially in cases of type 2 diabetes mellitus (dm) combined with other endocrine diseases. The pathogenetic relation between the mechanisms leading to blood vessels and nerves damage against the background of diabetes mellitus, and, for example, mechanisms of autoimmune thyroid abnormality (ait), is far from being unambiguous, but the very fact of its existence cannot be denied. Purpose: to determine the predominant type of comorbidity (trans-syndromal, trans-nosological or chronological)

and the level of comorbidity according to the disease rating scale (cirs) in patients with type 2 diabetes and ait, to study the structure of later complications of diabetes mellitus in this group of patients and to assess the contribution of certain factors to increased risk of complications. **Methods.** 428 patients were examined in a specialized endocrinology department, and two groups were formed: an observation group — 213 people with diagnosed type 2 diabetes and ait, and a comparison group — 215 people with a diagnosis of type 2 diabetes. These groups were comparable in age, the duration of diabetes, body mass index, correction of the disease. The analysis included clinical and laboratory parameters, the results of hormones level studies (tsh, free t4, insulin, c-peptide) and antibodies (at-tpo), thyroid ultrasonography, calculation of the insulin resistance index (homa) and the comorbidity index (cirs — cumulative illness rating scale) followed by a correlation-regression analysis of statistical data. The state of the peripheral nervous system was evaluated with the use of electromyography in patients of both groups, and the severity of diabetic neuropathy was evaluated with the use of the neuropathy disability score and vas (visual analogue scale) scales. The state of the vascular system was studied according to the data of ultrasound examination of the vessels of the lower extremities, echocardiography, and ophthalmoscopy. **Results.** The obtained data made it possible to determine the factors influencing the risk of type 2 diabetes complications development, and to establish that neuropathic complications begin and progress faster in patients with comorbid endocrine pathology, however, there is no such dependence for vascular complications. According to the linear regression equation of the dependence of total complications on the duration of the disease, it was revealed that the development of vascular complications in patients with combined endocrinopathy occurs even more slowly than in patients with diabetes. The contribution of diabetes compensation and identified risk factors to the progression of diabetic complications was less important for patients with endocrinopathies. As for evaluating the contribution of individual parameters, the most significant were the duration of diabetes mellitus, albuminuria, atherosclerosis of the vessels of the lower extremities. **Conclusion.** In addition to the known risk factors for the development and progression of vascular complications, in patients with overlapping endocrinopathy, the preservation of residual insulin secretion and renal function (chronic kidney disease, proteinuria) were important. the prevalence of “total” Complications in the group of patients with combined endocrine pathology was lower, however, neuropathic complications in the same group were observed more often, which indicates the primary effect of thyroid dysfunction on the structure of the nervous tissue.

Key words: type 2 diabetes mellitus; autoimmune thyroiditis; diabetic retinopathy; diabetic nephropathy; diabetic neuropathy.

For citation: Meleshkevich T.A., Kurnikova I.A., Mitichkin A.E., Luchina E.I., Shevchenko M.E., Slonimskaya G.A., Zernova E.V., Martynova E.N., Kiryanova L.V. Risk factors of the development of vascular and neuropathic complications in patients with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):699–708.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-699-708>

For correspondence: Tatiana A. Meleshkevich — MD, PhD, associate professor; e-mail: samson2012@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Meleshkevich T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3229-3357>; eLibrary SPIN-код: 5839-5281

Kurnikova I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9679>; eLibrary SPIN-код: 8579-9455;

Mitichkin A.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0831-6977>;

Luchina E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-2376>; eLibrary SPIN-код: 3102-0107,

Shevchenko M.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8164-4128>; eLibrary SPIN-код: 2036-8051

Slonimskaya G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8283-5890>; eLibrary SPIN-код: 7498-6081

Zernova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4565-6743>; eLibrary SPIN-код: 6597-7790

Martynova E.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3296-2226>; eLibrary SPIN-код: 3369-8212

Kiryanova L.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4087-037X>; eLibrary SPIN-код: 6904-6486

Received 16.03.2020

В новых условиях существования современного человечества с увеличением продолжительности жизни произошло и изменение структуры заболеваний. Практическая медицина, которая долгое время развивалась по пути «специализированной» в соответствии с основными системами органов (кардиология, пульмонология, эндокринология и др.), столкнулась с тем, что все чаще специалистам приходится иметь дело с коморбидным пациентом. На сегодняшний день в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике и лечению коморбидных заболеваний (2017) выделяют три типа коморбидности: транссиндромальная (появления нарушений со стороны различных органов и систем, связанных единым патогенетическим фактором); транснозологическая (два и более заболеваний, объединенных этиологическим фактором) и хронологическая (одновременное существование у пациента двух и более заболеваний, не имеющих единой этиологии или патогенеза) [1]. А само понятие коморбидность определено как «сочетание у од-

ного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости каждого из них» [1]. Поэтому в случае сочетания таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ), возможно говорить о коморбидной патологии, использовать этот термин и подходить к изучению вопроса с позиций коморбидности. Изначально являясь коморбидным транссиндромальным заболеванием, СД имеет повышенный риск для развития транснозологической коморбидной патологии — сердечно-сосудистых заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта, выделительной системы или других эндокринных заболеваний [2].

Отдельный и очень важный аспект проблемы — сочетание разных эндокринных заболеваний у одного пациента. И даже если они не объединены этиологически и патогенетически, то представляют хронологическую форму коморбидной патологии. Однако не всег-

да и в этом случае бывает легко определиться с типом коморбидности. В реальной клинической практике мы достаточно часто наблюдаем сочетание СД и АИТ, которое сопровождается взаимным влиянием этих двух системных заболеваний. С одной стороны, гормоны щитовидной железы вносят вклад в регуляцию углеводного обмена и работу поджелудочной железы, а с другой стороны, метаболические нарушения оказывают влияние на функционирование щитовидной железы [3]. Гипер- и гипотиреоз связаны с резистентностью к инсулину, которая служит основной причиной нарушения метаболизма глюкозы при СД 2-го типа [4]. Гипертиреоз уже давно признан фактором, способствующим развитию гипергликемии. В условиях гипертиреоза период полувыведения инсулина снижается, повышается высвобождение биологически неактивных предшественников инсулина [5]. Также установлено, что гормоны щитовидной железы приводят к увеличению концентраций гепатоцитарного GLUT2, который является основным транспортером глюкозы в печени, и, следовательно, повышенный уровень GLUT2 способствует увеличению выхода глюкозы из печени и аномальному метаболизму глюкозы [6]. Повышенный уровень липолиза, наблюдаемый при гипертиреозе, приводит к увеличению печеночного глюконеогенеза.

Снижение уровня продуцирования глюкозы в печени отмечено при гипотиреозе, что объясняет уменьшение потребности в инсулине у пациентов, у которых одновременно наблюдаются диабет и гипотиреоз. С другой стороны, как клинические, так и субклинические гипотиреозы были признаны состояниями, резистентными к инсулину. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что это обусловлено нарушением инсулинзависимой утилизации глюкозы в периферических тканях [7]. Поэтому принято считать, что адекватная терапия тиреоидной патологии улучшает компенсацию СД. А более высокий уровень ТТГ у пациентов с метаболическим синдромом, выявленный в исследовании G. Rajeswari и соавт. [8], позволил авторам предположить, что субклинический гипотиреоз может быть фактором риска метаболического синдрома, являться источником воздействий на дислипидемию, атерогенез и ожирение посредством взаимодействия с лептином, адипонектином и гастроинтестинальными гормонами, в частности с грелином.

Связь между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями на сегодняшний день ни у кого сомнений не вызывает, и многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, позволяют получить достаточно точное представление о механизмах происходящих процессов [9–11]. Что касается связи между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и патологией щитовидной железы, то в настоящее время опубликованы научные данные о факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии, обусловленной гипотиреозом, а именно: гиперхолестеринемии, повышении уровня гомоцистеина в сыворотке крови, диастолической гипертензии и дисфункции левого желудочка [8, 12].

Патология щитовидной железы, сопровождающаяся функциональными нарушениями, также может приво-

дить к поражению нервной системы. При гипотиреозе наблюдается гипотиреоидная нейропатия, развитие которой вызвано сегментарной демиелинизацией нервных волокон и дегенерацией аксонов. Чаще всего поражаются икроножный, малоберцовый, срединный нервы. Таким образом, в любом случае перечисленные варианты эндокринной патологии «накладывают» свой отпечаток на функциональное состояние органов и сосудов [13].

Может ли сочетание двух системных заболеваний (СД и АИТ) ускорить прогрессирование сосудистых и нейропатических осложнений — это вопрос, который требует тщательного изучения. Опубликованы пока немногочисленные данные о том, что тиреоидная недостаточность ускоряет прогрессирование микроангиопатии у больных диабетом [12–14]. Так, отмечен повышенный риск развития нефропатии у пациентов с СД 2-го типа и субклиническим гипотиреозом, связанный с увеличением периферического сосудистого сопротивления и снижением скорости клубочковой фильтрации, поэтому лечение гипотиреоза, как правило, улучшает функцию почек у пациентов с диабетом [12]. Отмечено, что у пациентов с диабетом и субклиническим гипотиреозом проявления пролиферативной ретинопатии наблюдаются значительно чаще, чем у пациентов с эутиреозом [14].

Однако возможно и влияние СД на течение патологических процессов в щитовидной железе — связь между нарушениями функции щитовидной железы и сахарным диабетом характеризуется сложным взаимодействием. В патогенезе АИТ лежит гиперактивация иммунной системы. Положительные ТПО- (ТРО) антитела были зарегистрированы у 38% пациентов с диабетом и было показано, что их наличие является прогностическим фактором риска развития клинического и субклинического гипотиреоза у этих пациентов [15]. Выявлены гены, позволяющие объяснить связь между СД 2-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В настоящее время идентифицировано по меньшей мере четыре общих гена, включая *HLA* [16], *CTLA-4* [17], *PTPN22* [18] и *FOXP3* [19]. У пациентов с диабетом ночной ТТГ-пик «затуплен» и отмечено, что характерное «низкое состояние Т3» может быть обусловлено замедлением превращения Т4 в Т3 в периферических тканях, которое нормализуется с улучшением показателей гликемического контроля. Более высокий уровень циркулирующего инсулина, связанный с резистентностью к инсулину, оказывал пролиферативный эффект на ткань щитовидной железы, что приводило к увеличению ее размеров и образованию узлов [20].

Данные научной литературы по этому вопросу очень немногочисленны и противоречивы [4, 19–22], не разработаны рекомендации по лечению сочетанной патологии. Интересными и приоритетными на сегодня являются вопросы формирования и прогрессирования осложнений сахарного диабета в зависимости от наличия аутоиммунного поражения щитовидной железы, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования — определить преобладающий тип коморбидности (транссиндромальная, трансозоло-

гическая или хронологическая) и уровень коморбидности по шкале рейтинга заболеваний (CIRS) у пациентов с СД 2-го типа и АИТ, изучить структуру поздних осложнений сахарного диабета у этой группы пациентов и оценить вклад отдельных факторов в увеличение риска развития осложнений.

Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное кросс-секционное исследование по оценке трансиндомальной и транснозологической коморбидности у пациентов с сочетанием СД и АИТ с определением вклада изучаемых осложнений в прогрессирование заболевания. Исследование проводилось на базе профильного эндокринологического отделения городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ г. Москвы. Выборка состояла из 428 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» с 2016 по 2019 г. В группу наблюдения включали пациентов с сочетанной патологией (АИТ и СД 2-го типа), в группу сравнения — пациентов с СД 2-го типа.

Базовый диагностический комплекс обследования включал анамнестические и физикальные методы исследования, анализ гликемии по глюкометру в течение дня, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гормональное исследование (инсулин, С-пептид), биохимический анализ крови, в т.ч. исследование холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности (ИА), АСТ, АЛТ, фибриногена. Произведен расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-2). Изучались показатели функции печени (трансаминазы, общий белок и фракции, ГГТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза) и почек (рассчитывался уровень СКФ по формуле MDRD). Проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы линейным датчиком 7,5 МГц: определяли объем щитовидной железы по Delange, эхоструктуру паренхимы, наличие кист, кальцификатов и узлов, «халло»-ободков вокруг узлов. По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы для исключения пролиферативных заболеваний другого генеза. Диагноз аутоиммунного тиреоидита устанавливался при наличии структурных изменений в щитовидной железе: уменьшения или увеличения размеров железы, неоднородности структуры, увеличения размеров «перешейка», снижения эхогенности, наличия гипоэхогенных структур. Достоверным критерием АИТ считался уровень антитиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ к рецепторам ТГ), превышающий верхний порог референсных значений более чем в 3 раза. Также изучались данные анамнеза, включая наследственность по патологии щитовидной железы и гормональный профиль. Иммуноферментным методом с помощью отечественных наборов контролировали содержание в крови свободных Т₄ (референсные значения 10,0–22,0 пмоль/л), Т₃ (2,6–5,7 пмоль/л), тиреотропного гормона — ТТГ (0,4–4,1 мЕд/л). У всех пациентов в анамнезе был выявлен манифестный или субклинический гипотиреоз (что так же, как структурные изменения по УЗИ и высокие титры антитиреоидных антител, относится к «большим» признакам АИТ), но на момент включения в исследование

был достигнут медикаментозный эутиреоз, что имело значение для объективизации данных проводимого исследования и послужило одним из критериев отбора (ТТГ $2,39 \pm 0,98$ мЕд/мл; св.Т₃ $4,41 \pm 0,74$ пмоль/л; св.Т₄ $13,88 \pm 1,9$ пмоль/л). Подбор дозы левотироксина производился индивидуально в процессе динамического наблюдения на амбулаторном этапе эндокринологом поликлиники, и у всех пациентов к моменту включения в исследование коррекции не требовалось. В среднем получаемая доза левотироксина у пациентов группы наблюдения составила $75,5 \pm 12,5$ мкг/сут.

В условиях стационара в рамках обследования ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии пациенты получали консультацию кардиолога. У всех были проведены исследования УЗИ сосудов нижних конечностей и эхокардиография. Всех участников исследования осматривали невропатолог с проведением электромиографии и офтальмолог для выявления диабетической ретинопатии. Электромиография производилась на аппарате Нейрософт (Нейро-МВП-4), оценка тяжести диабетической нейропатии проводилась с использованием шкалы НДС (Neuropathy Disability Score, или нейропатический дисфункциональный счет), предложенной J. Dyck в 1992 г. и M.J. Young в 1993 г. [20, 21], а степень болевого синдрома определялась по шкале ВАШ. Всем пациентам рассчитывались морфофункциональный индекс и индекс коморбидности с помощью шкалы кумулятивного рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale — CIRS) [23].

Основной исход исследования. Конечной точкой исследования определен показатель суммарных осложнений, который представляет собой сумму стадий поздних осложнений СД 2-го типа: диабетической ретинопатии, нейропатии, нефропатии для каждой группы (по величине вклада факторов в развитие диабетической макро- и микроангиопатии — HbA_{1c}, экскурсии гликемии, длительности заболевания, сохранности секреции эндогенного инсулина по уровню С-пептида и базального инсулина, гипопункции щитовидной железы и наличия некоторых соматических заболеваний — ХБП, АГ, ИБС, хронической недостаточности артерий нижних конечностей).

Методы регистрации исходов. Оценка наличия и степени тяжести периферической сенсомоторной нейропатии проводилась на основании исследования порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных).

Степень тяжести нейропатии определялась по шкале НДС (нейропатический дисфункциональный счет): I — легкая (0–4 балла), II — умеренно выраженная (5–13 баллов), III — выраженная (более 14 баллов), отдельно оценивалась степень выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ: более 5 баллов считалось выраженной болевой нейропатией.

Индекс коморбидности определяли с помощью шкалы кумулятивного рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale — CIRS), количество баллов в соответствии с которой может составлять от 0 до 56. Высоким уровнем

принято считать количество баллов более 10. Подсчет проводился на основании записей в медицинской карте стационарного больного, прикрепленных данных анализов, результатов инструментальных методов обследования и консультаций специалистов.

Этическая экспертиза. Соответствие исследования нормам биомедицинской этики подтверждено заключением Комитета по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов, протокол № 9 от 17 марта 2016 г.

Статистический анализ. Имеющиеся статистические данные рассматривались как результаты случайной выборки. Математико-статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoftInc. версия 8.0, USA) и SPSS 11.0. Сначала была проведена первичная статистическая обработка исходных данных: оценено распределение групп, оно признано нормальным; рассчитаны выборочные средняя, мода, медиана, среднее квадратичное отклонение, дисперсия, коэффициенты асимметрии и эксцесса, максимальный и минимальный члены вариационного ряда. Затем был проведен корреляционно-регрессионный анализ статистических данных: рассчитаны и проанализированы парные и множественные коэффициенты корреляции, проверены гипотезы об их значимости; построены парные и множественные линейные регрессионные модели. Для каждой из них установлено соответствие анализируемым данным с помощью критерия Фишера. Значимость коэффициентов регрессии бала проверена с помощью критерия Стьюдента. Также для каждой построенной модели был рассчитан коэффициент детерминации (R -квадрат), представляющий собой долю дисперсии зависимой переменной, показывающий процент влияния изменчивости принятых факторов на изменчивость результативного признака. В данном исследовании линейная зависимость (R -квадрат) является квадратом так называемого множественного коэффициента корреляции между зависимой переменной и объясняющими переменными. За уровень статистической значимости принимались значения коэффициента достоверности менее 0,05.

Результаты

На начальном этапе исследования при распределении в группы (наблюдения и сравнения) учитывалось наличие

или отсутствие аутоиммунного поражения щитовидной железы у пациентов с СД 2-го типа. Группа наблюдения включала 213 пациентов, мужчин среди них было 66, женщин — 147, средний возраст $59,61 \pm 10,87$ года. В группе сравнения были включены 215 пациентов, среди них мужчин 131, женщин 84, средний возраст составил $58,01 \pm 11,01$ года. Группы оказались полностью сопоставимы между собой по клиническим характеристикам за исключением уровня коморбидности по CIRS ($p = 0,047$), который превышал значения в 10 баллов в обеих группах пациентов, но в группе пациентов с сочетанной патологией (группа наблюдения) оказался выше, чем в группе пациентов с СД 2-го типа (табл. 1). По уровню лабораторных показателей принципиальных различий выявлено не было ($p > 0,05$), кроме уровня антитиреоидных антител, но этот критерий как дифференциально-диагностический закладывался изначально (табл. 2).

Группы были сопоставимы практически по всем параметрам за исключением гендерных и уровня коморбидности. В группе наблюдения женщин оказалось больше (69%), чем мужчин, что связано с большей частотой развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы именно у женщин [24]. И это различие было отнесено нами к числу ограничений исследования.

Известно, что мужской пол уже является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако для оценки факторов риска развития сосудистых заболеваний и их влияния на прогрессирование СД 2-го типа половые различия имеют меньшее значение. Результаты метаанализа 30-летнего исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) свидетельствуют о том, что случаи СД и инфаркта миокарда чаще наблюдались у лиц женского пола [25]. Однако по результатам другого исследования ACCORD (Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes) не было выявлено гендерных различий в частоте развития поражения миокарда (в том числе и бессимптомных) у больных СД [26].

СД не только является установленным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе за счет раннего развития атеросклероза, но и приводит к развитию атеросклероза у женщин раньше, чем обычно (до наступления менопаузы), т.е. приблизительно в те же возрастные периоды, что и у мужчин [11]. Поэтому и риск развития ИБС у больных СД 2-го типа

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов обследованных групп

Критерии	Группа сравнения ($n = 215$)	Группа наблюдения ($n = 213$)	p
Возраст, годы	$58,01 \pm 11,01$	$59,61 \pm 10,87$	0,13
Пол (муж./жен.)	131/84	66/147	$< 0,005$
Длительность СД, годы	$7,38 \pm 7,52$	$8,58 \pm 7,47$	0,1
ИМТ, кг/м ²	$31,5 \pm 6,02$	$32,6 \pm 6,13$	0,06
CIRS	$11,41 \pm 2,37$	$16,72 \pm 3,43$	0,047

Примечания: CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) — индекс коморбидности (кумулятивная шкала рейтинга заболеваний). За уровень статистической значимости принимались значения $p < 0,05$.

в 2–4 раза выше, независимо от половой принадлежности [9, 11]. Приведенный механизм объясняет, почему риск сердечно-сосудистой смертности у мужчин выше в 2 раза, а у женщин в 4 раза, чем в аналогичных возрастных группах без диабета [27]. Также СД увеличивает частоту встречаемости ХСН у мужчин в 4 раза, а у женщин — в 8 раз [11]. Такое выравнивание сердечно-сосудистых рисков позволило нам продолжить рассмотрение пациентов в сформированных группах и сосредоточить внимание на оценке коморбидности.

У всех пациентов был отмечен высокий уровень коморбидности (более 11 баллов по CIRS), но в группе наблюдения этот показатель был достоверно выше — более 16 баллов (см. табл. 1).

В выделенных группах была проанализирована частота встречаемости поздних осложнений СД на предварительном этапе по каждому осложнению отдельно. Ретинопатия в обеих группах встречалась с одинаковой частотой — 158/156 в группах сравнения и наблюдения соответственно. Пропорциональность в соотношении численности пациентов обеих групп в зависимости от стадии диабетической ретинопатии и макулопатии также сохранялась (табл. 3). Клинические и лабораторные признаки нарушения со стороны мочевыделительной системы, обусловленные поражением почечных сосудов, также имели незначительные различия в сравниваемых группах.

Не отмечено достоверных различий в показателях, характеризующих функцию почек. На стадии микроальбуминурии доля пациентов с выявленными нарушениями была практически одинакова (17,2 и 17,8% соответственно). На стадии макроальбуминурии изменения наблюдались чаще у пациентов группы сравнения — 5,1% (в группе наблюдения — 1,9%), хотя различия в показателях и не достигали уровня статистической значимости

(см. табл. 3). Полученные данные позволяют думать, что у пациентов с сочетанной патологией формирование поздних сосудистых осложнений определяется только влиянием СД 2-го типа.

А вот на частоту развития диабетической периферической полинейропатии АИТ отрицательное влияние оказывал, и уровень достоверности, подтверждающий это влияние, увеличивался параллельно увеличению степени тяжести осложнения ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Количество пациентов с ДН 2 в группе наблюдения было больше на 10,5%, а с ДН 3 — на 51%.

Другим важным разделом нашего исследования было изучение вклада отдельных факторов в развитие осложнений СД 2-го типа у пациентов сравниваемых групп. Согласно проведенному корреляционному анализу мы выбрали наиболее значимые показатели, характеризующие компенсацию диабета (гликированный гемоглобин, вариабельность гликемии, уровень постпрандиальной гликемии), сохранность остаточной секреции инсулина (значения С-пептида), длительность сахарного диабета, наличие и уровень антитела к ТПО, а также структуру коморбидных заболеваний (наличие хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической артериальной недостаточности сосудов нижних конечностей).

По величине, показывающей долю в процентах, вносимую конкретным фактором в прогрессирование осложнений, выявлено, что для группы сравнения все исследуемые факторы (HbA1c, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная экскреция белка с мочой, длительность СД, ХБП, гипертензия, ИБС, ХАН — стадии хронической недостаточности артерий нижних конечностей по классификации Фонтена–Покровского) определяют 51% прогрессирования суммарных осложнений (диабетической ретинопатии, нефропа-

Таблица 2

Структура лабораторных показателей в сравниваемых группах

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
HbA1c, %	7,94 ± 1,62	7,86 ± 1,64	0,64
Общий холестерин, ммоль/л	5,57 ± 1,3	5,47 ± 1,45	0,44
Триглицериды, ммоль/л	2,38 ± 1,48	2,30 ± 1,69	0,59
Лейкоциты, 10 ⁹ /мл	7,18 ± 2,15	7,15 ± 4,44	0,93
Лимфоциты, %	34,84 ± 7,28	34,72 ± 7,8	0,87
Нейтрофилы, %	55,0 ± 8,3	55,60 ± 8,5	0,46
Индекс NL	1,71 ± 0,68	1,75 ± 0,76	0,55
АТ ТПО, МЕ/мл	0,13 ± 0,85	45,45 ± 183,23	0,0003
Гликемия натощак, ммоль/л	6,75 ± 1,31	6,59 ± 1,29	0,2
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	8,64 ± 1,84	8,52 ± 1,91	0,5
НОМА 2	2,26 ± 1,18	2,35 ± 1,02	0,45
Вариабельность гликемии, ммоль/л	1,89 ± 1,51	1,93 ± 1,68	0,79
Суточная экскреция альбумина мочи, мг/сут	62,0 ± 225,48	40,56 ± 117,0	0,22

Примечания: АТ к ТПО — антитела к ТПО; Индекс NL — коэффициент отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови. За уровень статистической значимости принимались значения $p < 0,05$.

Таблица 3

Структура поздних осложнений сахарного диабета в сравниваемых группах

Осложнение	Группа сравнения (n = 215)		Группа наблюдения (n = 213)		Z	p
	n	%	n	%		
ДР (стадии):						
ДР 0	158	73	156	73	-0,11	0,91
ДР 1	43	20	44	21	0,14	0,89
ДР 2	5	2,3	8	3,8	0,62	0,53
ДР 3	9	4,2	5	2,3	0,84	0,40
Диабетическая макулопатия (±):						
отсутствует (-)	182	84,6	180	84,5	-0,13	0,89
выявлена (+)	33	15,3	33	15,5	-0,08	0,94
Выделения белка с мочой не выявлено	164	76,3	166	77,93	0,28	0,78
Микроальбуминурия	37	17,2	38	17,8	0,04	0,97
Макроальбуминурия	11	5,1	4	1,9	1,54	0,12
ДН:						
ДН 0	37	17,2	21	9,86	2,07	0,04
ДН 1	29	13,5	25	11,7	-0,04	0,081
ДН 2	135	62,9	148	69,5	-0,15	0,02
ДН 3	11	5,1	16	7,5	-0,07	0,02
ДН 4	3	1,4	3	1,4	0	1,0

Примечание. Диабетическая ретинопатия — ДР; ДР 0 — проявления ретинопатии отсутствуют; ДР 1 — непролиферативная ретинопатия; ДР 2 — препролиферативная ретинопатия; ДР 3 — пролиферативная ретинопатия; ДН — диабетическая периферическая полинейропатия; ДН 0 — проявления диабетической полинейропатии отсутствуют; ДН 1 — легкая полинейропатия; ДН 2 — умеренная полинейропатия; ДН 3 — выраженная полинейропатия; ДН 4 — нейропатия с выраженным болевым синдромом. Z — разность долей; p — стандартная ошибка разности (за уровень статистической значимости принимались значения $p < 0,05$).

тии, нейропатии), а для группы наблюдения — 47% при $p < 0,0001$ для двух групп.

При оценке отдельных параметров наиболее выраженное влияние на прогрессирование осложнений оказывала длительность сахарного диабета: в группе сравнения — 32%, в группе наблюдения — 17%.

Обращает на себя внимание, что прогрессирование осложнений менее выражено в группе наблюдения, несмотря на то что изначально (при выявлении СД) осложнения у пациентов этой группы были более выражены. Уравнение линейной регрессии зависимости суммарных осложнений от длительности заболевания сахарным диабетом:

$$y = 0,12x + 1,32 (R^2 = 0,32) \text{ — для группы сравнения;}$$

$$y = 0,09x + 1,71 (R^2 = 0,17) \text{ — для группы наблюдения.}$$

Вторым по степени значимости параметром, определяющим развитие осложнений СД, оказалось количество суточного белка в моче, причем в группе сравнения этот параметр определял прогрессирование на 13%, а при сочетании СД с аутоиммунным поражением щитовидной железы (группа наблюдения) доля его влияния увеличилась до 35%. Однако сам факт наличия ХБП оказался более значим для пациентов группы сравнения — 11% (в группе наблюдения — на 3%).

Показатели атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей имели большее значение для пациентов группы сравнения (15%), ишемическая болезнь сердца определяет 11%, артериальная гипертензия — 12% влияния на риск развития суммарного осложнения. Напротив, в группе наблюдения влияние артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца оказалось статистически незначимо — 0,2 и 0,7% соответственно, но обнаружено более выраженное влияние облитерирующего атеросклероза нижних конечностей — 9%, хотя и этот показатель был ниже, чем в группе сравнения (табл. 4).

Обсуждение

Эндокринная система, состоящая из отдельных органов и клеток и контролирующая все метаболические процессы в системе (организме человека), работает как единый механизм, в котором все биохимические процессы централизованно контролируются и уровень всех гормонов уравновешен в соответствии с текущими потребностями организма. В случае «сбоя» функционирования системы наблюдаются генерализованные эндокринные нарушения, достаточно быстро приводящие к развитию системных (сосудистых, нейропатических) осложнений,

Таблица 4

Клинико-лабораторные критерии, значимые в оценке прогрессирования показателя суммарных осложнений в сравниваемых группах

Параметр	Сравнение (%)	Наблюдение (%)	<i>p</i> /сравнение	<i>p</i> /наблюдение	Уравнение линейной регрессии/сравнение	Уравнение линейной регрессии/наблюдение
НbA1c	2,9	1,3	0,07	0,24		Незначимо
Вариабельность гликемии	5,1	5,5	0,016	0,013		
Постпрандиальная гликемия	11,2	4,9	0,0002	0,02		
С-пептид	6	10	0,009	0,0008		
Суточный белок мочи	13	35	0,0001	< 0,0001		
Длительность СД	32	17	< 0,0001	< 0,0001		
АТ к ТПО	0,1	1,5	0,69	0,12	Незначимо	Незначимо
ХБП	11	3	< 0,0001	0,02		
Гипертензия	12	0,2	< 0,0001	0,53		Незначимо
ИБС	11	0,7	< 0,0001	0,27		Незначимо
ХАН	15	9	< 0,0001	0,0001		

Примечание. СД — сахарный диабет; АИТ — аутоиммунный тиреодит; НbA1c — гликозилированный гемоглобин; АТ к ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; ХБП — хроническая болезнь почек по стадиям; ИБС — ишемическая болезнь сердца по стадиям; ХАН — стадии хронической недостаточности артерий нижних конечностей по классификации Фонтена–Покровского.

даже если в патологический процесс вовлечен только один эндокринный орган. Поэтому естественно предположить, что при нарушении функции двух и более эндокринных желез развитие и прогрессировании осложнений только ускорится. Однако, как показали наши исследования, ответ на этот вопрос не так однозначен.

В настоящем исследовании было показано, что уровень транссиндромальной и транснозологической коморбидности по показателю CIRS в группе пациентов с полиэндокринной патологией (СД 2-го типа и АИТ) — 16,72 балла ($p < 0,05$) — выше, чем у пациентов с СД 2-го типа без патологии щитовидной железы. Принципиальных отличий по распространенности сосудистых осложнений как в целом, так и с различной степенью тяжести в сравниваемых группах не обнаружено. Периферическая полинейропатия наблюдалась чаще у пациентов с сочетанной патологией (90,14%), чем в группе пациентов с СД 2-го типа (82,8%), и проявления диабетической полинейропатии отличались большей степенью тяжести у пациентов, имеющих помимо сахарного диабета аутоиммунный тиреодит (ДН 2 — 69,5%, $p = 0,02$; ДН 3 — 7,55, $p = 0,02$), причем независимо от того, что медикаментозный эутиреоз был достигнут у всех пациентов.

При оценке влияния на скорость формирования и прогрессирования проявлений диабетической периферической полинейропатии в сравниваемых группах выборочных факторов наиболее значимыми из числа факторов, влияющих на сумму осложнений, оказались НbA1c, excursion гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная экскреция белка с мочой, длительность СД, наличие ХБП, артериальной гипертензии, ИБС, атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей.

Значения для этой группы составили 51% для пациентов с СД 2-го типа ($p < 0,0001$) и 47% для пациентов в группе СД 2-го типа в сочетании с АИТ.

Наибольший интерес представляют данные о том, что показатели, характеризующие состояние гликемического контроля и достижение целевых значений гликемии, среди совокупных факторов влияния у пациентов с сочетанной патологией занимали значительно меньшую долю: гликозилированный гемоглобин — 1,3% (группа сравнения — 2,9%); постпрандиальная гликемия — 4,9% (группа сравнения — 11,2%). Так же как и тяжелые сопутствующие заболевания (ИБС — 0,7%, АГ — 0,2%), которые давали значительный вклад в развитие показателя совокупных осложнений для пациентов с изолированным сахарным диабетом (группа сравнения: ИБС — 11%, АГ — 12%). Хотя в целом уровень коморбидности у пациентов группы наблюдения был выше.

СД 2-го типа, несомненно, относится к числу коморбидных заболеваний с транссиндромальной и транснозологической коморбидностью и, по данным научной литературы и клинической практики, очень часто в группе сочетанных с сахарным диабетом заболеваний оказываются другие болезни эндокринных органов [3, 6, 8, 13]. Первое место среди них занимают аутоиммунные заболевания щитовидной железы [12, 13, 19].

Одной из концептуальных задач, которую мы планировали решить в процессе проведения исследования, было определить влияние АИТ на развитие сосудистых и нейропатических осложнений сахарного диабета, а ожидаемым результатом было влияние отрицательное. Однако в процессе исследования было установлено, что в отношении сосудистых осложнений прогноз оправдался, в группе пациентов с сочетанной патологией (АИТ

и СД 2-го типа) распространенность сосудистых осложнений оказалась не выше, чем у пациентов, наблюдавшихся с диагнозом СД 2-го типа (группа сравнения). Снижение риска развития сосудистых осложнений у пациентов с коморбинной эндокринной патологией мы связали с протективным эффектом низкого уровня активности метаболических процессов у пациентов с АИТ и субклиническим гипотиреозом.

Но коморбинная патология в виде сочетания СД и АИТ повышала риск развития периферической нейропатии у пациентов в 2 раза. По нашему мнению, помимо влияния известных и общих для сахарного диабета и гипотиреоза факторов гипоксии и сегментарной демиелинизации, это обусловлено дополнительным воздействием муцинозной инфильтрации периневрия, характерным для системного поражения нервной ткани при гипотиреозе [28, 29]. Несмотря на то что все включенные в обследование пациенты с АИТ имели медикаментозную компенсацию при отборе, предшествующее течение заболевания несомненно включало периоды, и достаточно длительные, когда проявления гипотиреоза приводили к изменению нервной ткани и влияли на клиническое течение заболевания.

Ограничения в проведенном исследовании были связаны с тем, что изучались только карты стационарных пациентов, находившихся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении только за период с 2016 по 2019 г.; соотношение числа пациентов женского и мужского пола имело достоверное различие в группах наблюдения и сравнения; проведенный анализ позволяет установить только статистические связи.

Различие в соотношении пациентов мужского и женского пола в сравниваемых группах мы посчитали необходимым внести в ограничения нашего наблюдения, несмотря на то, что по результатам многолетнего исследования ACCORD (Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes) не было выявлено гендерных различий в частоте развития поражения миокарда (в том числе и бессимптомных) у больных СД [26]. Однако в многолетнем многоцентровом исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было установлено, что случаи СД и ИМ чаще наблюдались у лиц женского пола и, как следует из результатов, опубликованных N. Sarwar с соавт. (2010) и C. Nwaneri с соавт. (2013), у женщин с СД 2-го типа развитие атеросклероза начинается значительно раньше, чем у женщин без СД 2-го типа [1, 9, 11, 25].

Заключение

В группе пациентов с СД 2-го типа и АИТ наблюдался более высокий уровень коморбинности, чем в группе пациентов только с СД, и преобладала транснозологическая коморбинность. У пациентов с СД 2-го типа (группа сравнения) отмечалась преимущественно транссиндромальная коморбинность.

Развитие и прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ определялось типом осложнения. Наличие аутоиммунного процесса в щитовидной железе не ока-

зывало значимого влияния на развитие сосудистых осложнений, но имело очень большое значение для увеличения риска развития периферической нейропатии.

Риск развития «суммарных осложнений» в группе пациентов с коморбинной эндокринной патологией оказался несколько меньше в целом, однако для пациентов этой группы имели большое значение сохранность остаточной секреции инсулина (С-пептид) и функция почек (ХБП, протеинурия). Распространенность сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ была ниже, однако нейропатические осложнения у этой же группы пациентов наблюдались чаще. Высокий риск развития нейропатических осложнений у этих пациентов свидетельствует о первичном влиянии гипотиреоза на структуру нервной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Проведение клинического исследования было осуществлено в рамках выполнения научных исследований по приоритетным направлениям кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Российскому университету дружбы народов и городской клинической больнице им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы за помощь в организации и проведении исследования. Публикация подготовлена при поддержке программы РУДН «5–100».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбинная патология в клинической практике: клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbid pathology in clinical practice: clinical recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017; 16(6):5–56. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
2. Aschner P., Adler A., Bailey C. et al. *IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care*; 2017. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>.
3. Kalra S. Thyroid disorders and diabetes. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014;64(8):966–968. DOI: 10.4061/2011/439463
4. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2013;2013(Article ID 390534):1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/390534>
5. Riis A.L.D., Gravholt C.H., Djurhuus C.B. et al. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(10):4747–4753. DOI: 10.1210/jc.2002-020174
6. Potenza M., Via M., Yanagisawa R. Excess Thyroid Hormone and Carbohydrate Metabolism. *Endocr. Pract.* 2009;15(3):254–262. DOI: 10.4158/EP.15.3.254
7. van Wijngaarden R.P.T., Overbeek J.A., Heintjes E.M. et al. Relation Between Different Measures of Glycemic Exposure and Microvascular and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cohort Study. *Diabetes Ther.* 2017;8(5):1097–1109. DOI: 10.1007/s13300-017-0301-4
8. Rajeswari G., Gopal P.S., Srinivas P.S., Suresh E. Study of insulin levels in hypothyroidism patients. 2015;3(8):2000–2003.
9. Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and

- meta-analysis. *British J. Diab. Vasc. Dis.* 2013;4(13):192–207. DOI: 10.1177/1474651413495703
10. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 1998;339:229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
 11. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
 12. Zhang J., Jiang R., Li L. et al. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in Chinese adolescents. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/289503
 13. Занозина О.В., Рунов Г.П. Сахарный диабет и патология щитовидной железы. *Эндокринология.* 2015;6(136):15–17. [Zanozina O.V., Runov G.P. Diabetes mellitus and thyroid pathology. *Endocrinology.* 2015;6(136):15–17. (in Russian)]
 14. Chen H.-S., Wu T.-E.J., Jap T.-S. et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007;24(12):1336–1344. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x
 15. Wu J., Yue S., Geng J. et al. Relationship between Diabetic Retinopathy and Subclinical Hypothyroidism: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015;5:1–6. DOI: 10.1038/srep12212
 16. Dittmar M., Ide M., Wurm M., Kahaly G.J. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;159(1):55–60. DOI: 10.1530/EJE-08-0082
 17. Kawasaki E., Imagawa A., Makino H. et al. Differences in the contribution of the CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1608–1610. DOI: 10.2337/dc08-0280
 18. Bulut F., Erol D., Elyas H., Doğan H., Ahmet Özdemir F., Keskin L. Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 gene C1858T polymorphism in patients with coexistent type 2 diabetes and Hashimoto's thyroiditis. *Balkan Med. J.* 2014;31(1):37–42. DOI: 10.5152/balkanmedj.2014.9418
 19. Villano M.J.B., Huber A.K., Greenberg D.A., Golden B.K., Concepcion E., Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: Dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1458–1466. DOI: 10.1210/jc.2008-2193
 20. Shin J., Kim M.H., Yoon K.H., Kang M. II, Cha B.Y., Lim D.J. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31(1):98–105. DOI: 10.3904/kjim.2016.31.1.98
 21. Терешенко И.В. Тиреоидная патология у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2001;4:22–24. [Tereshchenko I.V. Thyroid pathologists in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 2001;4:22–24. (in Russian)]
 22. Radaideh A.-R., Nusier M., Amari F., Bateiha A., El-Khateed M. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med. J.* 2004;25(8):1046–1050.
 23. Harboun M., Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to the elderly population. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2001;49 (3):287–298.
 24. Colin M.D., Gilbert H.D. Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl. J. Med.* 2016;335:99–107.
 25. Davis T.E., Coleman R.L., Holman R.R. et al. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2013;127:980–7.
 26. Stiles M.C., Seaquist E.R., Yale J.F. et al. Is silent myocardial infarction more common in women with type 2 diabetes than in men? *J. Diabetes Complications.* 2012;26(2):118–22.
 27. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2011;23(32):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
 28. Access N.P., As: AMMNA manuscript; available in P 2012 S 1. P in final edited form, Doi: 10.1002/mus.22074. MN. 2011 S; 44(3):340–345., Polyneuropathy MNCC for D of D, Peter J. Dyck, MD1, Rickey E. Carter, Ph.D2, and William J. Litchy M. Modeling Nerve Conduction Criteria for Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy. 2011;44(1):340-345. DOI: 10.1088/1367-2630/15/1/015008.Fluid
 29. Jin H.Y., Park T.S. What is the ideal biological marker in diagnosis of diabetic neuropathies? *J. Diabetes Investig.* 2013;4(2):154–156. DOI: 10.1111/jdi.12054

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Гераськин А.Е., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ КАК ВНЕПЕЧЕНОЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ HCV-ИНФЕКЦИИ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, Саранск, Россия

Проблема вирусного гепатита С, несмотря на достигнутые в последнее время существенные успехи в диагностике и лечении данной патологии, остается весьма актуальной. Хронический гепатит С является системным заболеванием с внепеченочными проявлениями. Их развитию могут способствовать аутоиммунные процессы, приводящие к криоглобулинемии. Основные клинические проявления включают кожный васкулит с пальпируемой пурпурой, артралгию-миалгию, невритопатию и почечные осложнения, такие как гломерулонефрит. Полинейропатии развиваются гораздо раньше печеночной энцефалопатии, характерной для поражения печени. В клиническом наблюдении представлен пациент, у которого многолетнее течение вирусного гепатита С проявилось выраженной неврологической симптоматикой и развитием криоглобулинемического васкулита. В данной ситуации из всех применяемых методов лечения только адекватно проведенная противовирусная терапия способствовала стабилизации клинических проявлений криоглобулинемии. Своевременность противовирусной терапии имеет принципиальное значение, поскольку это, возможно, и предотвратило бы развитие тяжелой аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; криоглобулинемия; васкулит; полинейропатия; диагностика; лечение.

Для цитирования: Гераськин А.Е., Мосина Л.М., Чегодаева Л.В. Криоглобулинемический васкулит как внепеченочное проявление HCV-инфекции. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):709–712.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-709-712>

Для корреспонденции: Гераськин Александр Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии; e-mail: geraskinae@yandex.ru

Geraskin A.E., Mosina L.M., Chegodaeva L.V.

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS AS AN EXTRAHEPATIC MANIFESTATION OF HCV INFECTION

National Research Mordovia State University named after Ogarev N.P., 430005, Saransk, Russia

The problem of viral hepatitis C remains highly relevant despite the recent significant advancements in the diagnosis and treatment of this pathology. Chronic hepatitis C is a systemic disease with extrahepatic manifestations. Autoimmune processes leading to cryoglobulinemia can contribute to their development. Basic clinical manifestations include cutaneous vasculitis with palpable purpura, arthralgia-myalgia, neuropathy, and renal complications such as glomerulonephritis. Polyneuropathies develop much earlier than hepatic encephalopathy, which is characteristic of liver damage. A clinical case represented in the article was noted in a patient with a long-term course of viral hepatitis C, manifested with pronounced neurological symptoms and the development of cryoglobulinemic vasculitis. In this case, of all the applied methods of treatment, only adequately conducted antiviral therapy contributed to the stabilization of the clinical manifestations of cryoglobulinemia. The promptness of antiviral therapy is of significant importance, since it is a possibility to prevent the development of severe autoimmune pathology.

Key words: viral hepatitis C; cryoglobulinemia; vasculitis; polyneuropathy; diagnostics; treatment.

For citation: Geraskin A.E., Mosina L.M., Chegodaeva L.V. Cryoglobulinemic vasculitis as an extrahepatic manifestation of HCV infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):709–712. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-709-712>

For correspondence: Geraskin Alexander Evgenievich — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy; e-mail: geraskinae@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.04.2020

Проблема вирусного гепатита С (ВГС), несмотря на достигнутые в последнее время существенные успехи в диагностике и лечении данной патологии, остается весьма актуальной.

Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. оценочное число лиц, живущих с ВГС, составило 71 млн, из них только 5% знали о своем заболевании, 1% получали противовирусную терапию [1].

В от 38 до 76% случаев течение хронической инфекции ВГС сопровождается экстрапеченочными проявлениями, включая поражения центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), обусловленное как непосредственным воздействием вируса гепатита С на неврологические структуры, так и опосредованным, связанным с аутоиммунными нарушениями [2, 3]. Отмечается, что в основе нарушения гематоэнцефалического

барьера лежат иммунные механизмы [4]. Рассматривается возможная роль в патогенезе таких предикторов, как инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, патология почек, щитовидной железы, глаз, желудка, сердечно-сосудистой системы, индуцирование развития ревматологических, неврологических и дерматологических заболеваний [5, 6]. Кроме того, при хроническом гепатите С клинические проявления экстрапеченочных осложнений могут выявляться еще до появления печеночных нарушений [2, 5, 7].

Механизмы экстрапеченочных поражений остаются не до конца понятными. Среди причин, к ним приводящих, упоминаются выброс цитокинов и оксидантный стресс [8, 9]. Заболевание более распространено среди лиц пожилого возраста, преимущественно женщин, имеющих длительный анамнез ВГС, а также встречается у 40% больных на стадии установленного цирроза печени [7]. Развитие неврологических осложнений в основном связывают с иммунными нарушениями и демиелинизацией [10]. При этом степень выраженности неврологических нарушений, включая поражение периферических нервов, не зависит от тяжести основного заболевания [11] и наличия или отсутствия печеночной энцефалопатии [10]. Однако, как было выяснено, имеет значение и непосредственное патологическое влияние вируса гепатита С [12].

Наиболее часто при ВГС выявляются смешанная криоглобулинемия (II или III типа) и ее осложнения (кожные, неврологические, почечные, ревматологические), частота которых, по некоторым данным, составляет 20–80% [13].

В патогенезе смешанной криоглобулинемии, обусловленной инфекцией ВГС, ключевым моментом является факт отложения криопреципитата на эндотелии мелких сосудов с последующим развитием васкулита с признаками лимфоцитарной инфильтрации вокруг сосудов без участков некроза [3, 5, 6]. У пациентов с ВГС и криоглобулинемией нередко поражается периферическая нервная система с проявлениями полиневропатии. Так, по разным источникам, двусторонняя, часто асимметричная полиневропатия встречается в 45–70% случаев, а множественная мононевропатия — в 30–50% [13].

Приводим клиническое наблюдение.

Женщина, 61 год, в мае 2017 г. госпитализирована в 11-е неврологическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ № 4» (г. Саранск).

Жалобы при первичном поступлении на чувство постоянной слабости и онемения в мышцах конечностей (более выраженное в нижних конечностях), шаткость походки, ухудшение памяти.

Анамнез заболевания: данные симптомы беспокоят с 2015 г., когда впервые появилась слабость мышц нижних конечностей при умеренной физической нагрузке (ходьба не более 100–150 м, подъем по лестнице). С августа 2016 г. присоединилось чувство жжения, покалывания, «ползания мурашек», парестезии в стопах, а слабость в нижних конечностях стала нарастать и беспокоила при малейшей физической активности. В январе 2017 г. после перенесенной ангины появилось чувство

онемения кистей рук и стоп. С начала мая 2017 г. отмечает выраженное затруднение при движении (передвигается в пределах комнаты с посторонней поддержкой или с помощью трости).

Наследственный анамнез: у двоюродного брата по материнской линии и у родного племянника выявлен первично-прогрессирующий рассеянный склероз с признаками полинейропатии.

Из **перенесенных заболеваний** отмечает частые ОРВИ, вирусный гепатит С (был обнаружен в 1998 г.).

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 88 в 1 минуту. АД 160/90 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Неврологический статус. Глазные щели, зрачки D = S. Нистагма нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Язык по средней линии. Фонация и глотание не нарушены. Гипестезия по полиневритическому типу кистей рук, нижних конечностей с уровня колен. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук: D = S с biceps, карпорадиальные не вызываются; коленные D = S, низкие, ахилловы — abs. Тетрапарез. В позе Ромберга атаксия. Координаторные пробы выполняет неуверенно с обеих сторон. Походка паретическая.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. **Общий анализ крови:** Hb — 159 г/л, эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $5,9 \times 10^9/л$, лимфоциты — 27%, моноциты — 9%, сегментоядерные — 64%, тромбоциты — $140 \times 10^9/л$, СОЭ — 16 мм/ч. **Общий анализ мочи:** желтая, прозрачная, pH — кислая, удельный вес — 1013, белок (–), эритроциты 0–1 в поле зрения, лейкоциты 2–3 в поле зрения, эпителий 1–3 в поле зрения. **Биохимический анализ крови:** глюкоза — 5,38 ммоль/л, холестерин — 3,66 ммоль/л, общий белок — 76 г/л, АЛТ — 117 ЕД/л, АСТ — 145 ЕД/л. Тест Anti-HCV Total — anti-HCV (+).

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца влево. **Кардиолог:** гипертоническая болезнь II стадии, риск IV. ХСН I стадии II функционального класса (ФК).

МРТ головного мозга: МР-картина очаговых изменений вещества головного мозга, вероятно, дисциркуляторного характера, но не исключается демиелинизирующий процесс.

На основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и данных лабораторно-инструментальных исследований был выставлен **клинический диагноз:** хроническая воспалительная демиелинизирующая энцефалополлинейропатия, прогрессирующее течение, тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, умеренное нарушение функций нижних конечностей, с уме-

ренными когнитивными нарушениями. Гипертоническая болезнь II стадии, риск IV. ХСН I стадии II ФК. Хронический вирусный гепатит С минимальной активности.

Проведено лечение: парацетам, актовегин, пентоксифиллин, мильгамма, никотиновая кислота, фозиноприл, бисопролол, амлодипин, гидрохлортиазид, плазмаферез № 5.

Рекомендовано:

- 1) наблюдение неврологом амбулаторно;
- 2) консультация инфекциониста;
- 3) учитывая наследственный анамнез, необходимо обследование в плане адренолейкодистрофии: анализ крови на жирные кислоты с очень длинной цепью (ОЦДЖК).

В январе 2018 г. была обследована в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» — ОЦДЖК в пределах нормы.

В феврале 2018 г. находилась на стационарном лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Проведено обследование:

- общий анализ ликвора — без особенностей;
- серологическое (ИФА) исследование ликвора: *T. pallidum* (IgM + IgG) — 0,086 ($N < 0,9$) — отрицательно;
- исследование сыворотки крови на диагностику гранулематозных васкулитов: антинуклеарный фактор $< 1:160$ титр ($N < 1:160$); АНЦА $< 1:40$ титр ($N < 1:40$); АТ к МСV, IgG — 4,58 относительных ЕД/мл ($N < 20$);
- исследование сыворотки крови на антинейрональные антитела-Nu (ANNA1) — отрицательно, Yo-1 (PCA1) — положительно, CV2 — отрицательно, PNMa2 — отрицательно, Rj (ANNA2) — отрицательно, AMPH — отрицательно;
- исследование сыворотки крови на системные заболевания — АЦЦП $< 0,5$ ЕД/мл ($N < 5$), АТ к нативной (двуспиральной) ДНК IgG — 2,28 ЕД/мл ($N < 20$);
- исследование сыворотки крови на онкомаркеры: HE4 — 75,60 ммоль/л ($N < 140$ постменопауза), СА-125 — 12 ЕД/мл ($N < 35$), ROMA-1 для пременопаузы — 17,5% ($N < 7,4$);
- исследование сыворотки крови и ликвора: РИБТ — отрицательно, РИФ — «++».

Клинический диагноз: дегенерация мозжечка, подострая аксональная полиневропатия, наиболее вероятно, паранеопластического генеза.

Лечение: октолипен, цитофлавин, комбилипен, лозап, бисопролол, индапамид, амлодипин, клопидогрел.

На фоне проведенного лечения наблюдалась положительная динамика в виде восстановления чувствительности в конечностях, нарастания силы в ногах, уменьшения тремора головы и туловища.

В октябре 2018 г. больная была вновь госпитализирована в 11-е неврологическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ № 4» (г. Саранск) с новыми симптомами (помимо проблем с передвижением): тремор головы и туловища, похудание на 25 кг, появление мелкоочечных геморра-

гических высыпаний на коже стоп, недержание мочи. Диагноз оставался прежним, положительного эффекта от проведенной терапии не было.

Для проведения дифференциально-диагностического поиска больная была переведена в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница».

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. *Общий анализ крови:* Нb — 147 г/л, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 41%, моноциты — 3%, сегментоядерные — 56%, тромбоциты — 114×10^9 /л, СОЭ — 20 мм/ч; *общий анализ мочи:* желтая, прозрачная, рН — кислая, удельный вес — 1005, белок (–), эритроциты 0–2 в поле зрения, лейкоциты 0–2 в поле зрения, эпителий 1–2 в поле зрения; *биохимический анализ крови:* общий белок — 74 г/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, АЛТ — 56 ЕД/л, АСТ — 85 ЕД/л, альфа-амилаза — 203 ЕД/л, тимоловая проба — 1,96 ЕД, ГГТП — 60 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 148 ЕД/л, ПТИ — 100%, фибриноген — 3,46 г/л.

Результат качественного ПЦР гепатита С (Roshe Cobas Amplicor HCV) — РНК (+), генотип не типизируется, другой генотип, вирусная нагрузка $1,0 \times 10^9$ МЕ/мл.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена, КВР правой доли — 17,6 см, ККР левой доли — 11,1 см; контуры ровные, сосудистый рисунок не усилен; структура однородная, среднезернистая, эхогенность паренхимы повышена; внутривеночные желчные протоки не расширены; форма желчного пузыря — деформирован, размеры желчного пузыря — $10,0 \times 4,2$ см, стенки утолщены до 0,4 см; в просвете две гиперэхогенные смещаемые структуры 2,3 см и 1,7 см с анэхогенной тенью; общий желчный проток 0,4 см в d; воротная вена — 1,2 см в d; поджелудочная железа не увеличена: головка — 2,7 см, тело — 1,7 см, хвост — 2,6 см, контуры ровные, эхогенность умеренно повышена; структура диффузно неоднородная; селезенка не увеличена: $12,2 \times 4,7$ см; селезеночная вена — 0,7 см. Заключение: УЗ-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, деформированного увеличенного желчного пузыря, хронического калькулезного холецистита, хронического панкреатита.

Фиброэластометрия: 29,1 кПа, что соответствует F4 (IV) стадии фиброза печени по шкале METAVIR.

Клинический диагноз: хронический вирусный гепатит С (РНК(+), вирусная нагрузка $1,0 \times 10^9$ МЕ/мл) с минимальной биохимической активностью с исходом в цирроз печени. Класс А по Чайлду–Пью. Портальная гипертензия. Тромбоцитопения. Дегенерация мозжечка. Подострая аксональная полинейропатия, тетрапарез, выраженное нарушение функции нижних конечностей, нарушение функции тазовых органов по типу недержания мочи. Левосторонний гемипарез. Некротизирующая васкулопатия неуточненная.

Проведенное лечение: панкреатин, каптоприл, глюкоза 5%, KCl, MgSO₄.

Рекомендовано: диспансерный учет у инфекциониста по месту жительства. ПЦР крови, РНК HCV-генотипирование — амбулаторно.

Фосфоглив форте по 1 капс. 3 раза в день 1 мес.

Противовирусная терапия: софосбувир 400 мг 1 раз в день; даклатавир 60 мг 1 раз в день. Курс — 12 нед.

По окончании курса противовирусной терапии в марте 2019 г. при контроле ПЦР было констатировано, что РНК HCV не обнаружено. Больная стала отмечать улучшение функции ходьбы и незначительное восстановление чувствительности в нижних конечностях.

По поводу высыпаний геморрагического характера на коже нижних конечностей в феврале 2019 г. обратилась за консультацией к ревматологу в консультативную поликлинику ГБУЗ РМ «МРЦКБ». При иммунологическом исследовании крови тест на определение криоглобулинов методом осаждения белков при низких температурах оказался положительным. Был выставлен клинический диагноз: вторичный криоглобулинемический васкулит.

При следующей плановой госпитализации в 11-е неврологическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ №4» в мае 2019 г. на фоне комплексной терапии (берлитион, пентоксифиллин, нейромидин, 5 процедур плазмафереза) была зафиксирована дальнейшая положительная динамика состояния пациентки в виде уменьшения зоны гипестезии с нижней трети бедер до нижней трети голени, частичного восстановления мышечной силы, уменьшения тремора головы и туловища, значительного улучшения функции ходьбы (передвигается без посторонней помощи, с тростью).

Таким образом, представлена пациентка, у которой многолетнее течение вирусного гепатита С проявилось выраженной неврологической симптоматикой и признаками криоглобулинемического васкулита. Учитывая, что криоглобулинемический васкулит — это тяжелое, неизлечимое заболевание, только иммунодепрессивная терапия может позволить притормозить его прогрессирование, снизить риск появления обострений, увеличить продолжительность и качество жизни пациента. В данной ситуации комплекс лечебных мероприятий (метаболическая, противовирусная терапия, плазмаферез) способствовал стабилизации клинических проявлений полиорганной патологии. Своевременность противовирусной терапии имеет принципиальное значение, поскольку это, возможно, и предотвратило бы развитие тяжелой аутоиммунной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global hepatitis report, 2017. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Strunz B., Hengst J., Wedemeyer H., Björkström N.K. Irreversible impact of chronic hepatitis C virus infection on human natural killer cell diversity. *Cell Stress*. 2018;2(8):216–218.
3. Дамулин И.В., Павлов Ч.С. Неврологические нарушения при вирусном гепатите С. *Русский медицинский журнал*. 2016;11:707–712. [Damulin I.V., Pavlov Ch.S. Neurological disorders in viral hepatitis C. *Russian Medical Journal*. 2016;11:707–712. (in Russian)]
4. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. HCV-related central and peripheral nervous system demyelinating disorders. *Inflammation & Allergy — Drug Targets*. 2014;13(5):299–304.
5. Flores-Chávez A., Carrion J. A., Fornis X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev. Esp. Sanid. Penit*. 2017;19:87–97.
6. Kuna L., Jakab J., Smolic R., Wu G. Y., Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2019;7(2):172–182.
7. Свечников Е.В., Сергеев Ю.В., Дудник В.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2007;3:67–71. [Svechnikov E.V., Sergeev Yu.V., Dudnik V.S. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Immunology, allergology, infectology*. 2007;3:67–71. (in Russian)]
8. Карягина М.С., Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Воросова О.А., Шамрай М.А., Зинчук С.Ф., Краснов К.А. Вирусные гепатиты В и С: сходство и различие. *Лечащий врач*. 2019;9:74–79. [Karyagina M.S., Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Vorosova O.A., Shamray M.A., Zinchuk S.F., Krasnov K.A. Viral hepatitis B and C: similarity and difference. *Lechashchij vrach*. 2019;9:74–79. (in Russian)]
9. Лопатина Е.Ю., Забозлаев Ф.Г., Верхотин А.А., Юдинцева Е.В., Бондаренко Н.Л. Внепеченочные поражения при хронических вирусных заболеваниях печени. *Клиническая практика*. 2010;2:47–51. [Lopatina E.Yu., Zabozaev F.G., Verkhotin A.A., Yudinseva E.V., Bondarenko N.L. Extrahepatic lesions in chronic viral liver diseases. *Clinical practice*. 2010;2:47–51. (in Russian)]
10. Monaco S., Mariotto S., Ferrari S. et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(42):11974–11983.
11. Barkhordarian A., Thames A.D., Du A.M. et al. Viral immune surveillance: Toward a TH17/TH9 gate to the central nervous system. *Bioinformation*. 2015;11(1):47–54.
12. Carvalho-Filho R.J., Narciso-Schiavon J.L., Tolentino L.H.L. et al. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(2):188–191.
13. Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G. et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J. Gastroenterol*. 2015;1(8):2269–2280.

Дискуссия

© ГОВША Ю.А., 2020

Говша Ю.А.

ПРОБЛЕМА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОЗИЦИЙ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», 392000, Тамбов, Россия

Статья посвящена созданию молекулярной модели профилактики тяжелого течения COVID-19 с позиции филогенетической теории общей патологии В.Н. Титова. Обсуждается роль ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в тяжелом течении COVID-19. На примере активации ренин-ангиотензиновой системы при неинфекционных заболеваниях показана важность контроля традиционных факторов риска для профилактики тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; филогенетическая теория общей патологии В.Н. Титова; ренин-ангиотензиновая система; калликреин-кининовая система.

Для цитирования: Говша Ю.А. Проблема новой коронариврусной инфекции с позиций филогенетической теории общей патологии. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):713–718. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-713-718>

Для корреспонденции: Говша Юрий Анатольевич — канд. мед. наук, врач-кардиолог; e-mail: uriy_govsha@icloud.com

Govsha Yu.A.

A VIEW ON CORONAVIRUS INFECTION BASED ON THE TITOV'S PHYLOGENETIC THEORY OF GENERAL PATHOLOGY

Tambov Region Clinical Hospital named after Babenko V.D., 392000, Tambov, Russia

The article is devoted to the creation of the prevention of severe course of COVID-19 molecular model from the standpoint of the Titov's phylogenetic theory of general pathology. The role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems in the severe course of COVID-19 is discussed. Using the example of activation of the renin-angiotensin system in non-communicable diseases, the importance of controlling traditional risk factors for the prevention of severe COVID-19 is shown.

Key words: COVID-19; Titov's phylogenetic theory of general pathology; renin-angiotensin system; kallikrein-kinin system.

For citation: Govsha Yu.A. A view on coronavirus infection based on the Titov's phylogenetic theory of general pathology. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):713–718. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-713-718>

For correspondence: Yuri A. Govsha — MD, PhD, cardiologist; e-mail: uriy_govsha@icloud.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.06.2020

Новая инфекция COVID-19 продемонстрировала мировому сообществу не только уязвимость существующей системы здравоохранения, но и слабость фундаментальных, теоретических представлений об эпидемиологии вирусов и патофизиологии заболеваний, вызванных вирусами. Взгляд на проблему коронариврусной инфекции с позиций филогенетической теории общей патологии В.Н. Титова может отчасти устранить эти пробелы.

Формируя основные положения теории общей патологии, Владимир Николаевич руководствовался мнением Д.И. Менделеева: «Нет ничего более практического, чем хорошая теория», Л.Н. Толстого: «Мысли, имеющие за собой большие последствия, всегда просты» и Н.В. Тимофеева-Рессовского: «Любое биологическое исследование оказывается оправданным лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход» [1]. Опубликованная впервые в 2012 г. в журналах «Клиническая лабора-

торная диагностика» и «Нефрология» филогенетическая теория общей патологии изложена в монографиях В.Н. Титова, выпущенных издательством «Инфра-М» в 2014, 2015, 2016 и 2019 гг. [2]. Полное изложение достаточно сложной и детально разработанной теории, показывающей, как можно всю огромную массу современных биохимических реакций и молекулярных механизмов в биологии человека собрать в систему стройных, экспериментально выверенных структурных и функциональных моделей, не является целью данной статьи, но дискуссия о роли эволюционных процессов во взаимоотношениях вирусов и организма человека может быть полезной [3].

Филогенетическая теория общей патологии и новая коронариврусная инфекция

Если для верующего человека в основе всего лежит «в начале было Слово, и Слово было у Бога, и Слово

было Бог...», то для исследователя биолога «в начале была Клетка». Это были первые археи, не имеющие ядер, и существовали они в первом мировом океане, имевшем большую концентрацию ионов магния. Во втором мировом океане, имеющем предположительно температуру около 40 градусов Цельсия и высокую концентрацию ионов калия, возникли эукариоты. Третий мировой океан значительно снизил температуру до 2–4 градусов и поменял основной катион в своем составе на натрий. В третьем мировом океане возникли первые сообщества клеток, прообразы органов — паракринные сообщества, состоящие из незамкнутых перистальтических насосов (прообраз сосудистой системы), специализированных клеток, осуществляющих функцию взаимодействия с внешним миром, и клеток соединительной ткани, выполняющих «уборку мусора» в сообществе (прообраз воспалительной реакции). Если клеточная стенка в водах первого и второго мирового океана состояла в основном из пальмитиновой жирной кислоты, то в холодном третьем океане пальмитиновая жирная кислота стала «застывать», возникла необходимость в элонгах, удлиняющих молекулу пальмитиновой жирной кислоты с 16 до 20–22 атомов углерода, и десатуразах, увеличивающих количество двойных связей до 4–6. Подобные молекулы уже не «застывали» в холодных водах третьего мирового океана.

Одновременно с многоклеточностью возникла система первых сигнальных молекул, согласующих деятельность перистальтических насосов, клеток, осуществляющих определенную функцию, и клеток, осуществляющих уборку мусора в межклеточной среде. Система эйкозаноидов (простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, эоксины, гепоксилыны, эпоксиэйкозатриеновые кислоты, липоксины, резольвины, протектины, марезины) стала формироваться из молекул клеточной стенки, эйкозопентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, а позже, в четвертом мировом океане — из арахидоновой жирной кислоты.

Человек, являясь представителем организмов, освоивших четвертый, воздушный мировой океан содержит в себе филогенетические элементы всей эволюционной истории: митохондрии (первый мировой океан), внутриклеточное пространство (второй океан) и межклеточное пространство (третий океан), с характерным для каждого из океанов ионным составом, строго поддерживаемым функцией гомеостаза.

В организме человека огромное количество биохимических реакций и регуляторных молекулярных систем возникли не сразу, а последовательно в процессе миллионов лет эволюции, подчиняясь принципу биологической субординации: молодые системы регуляции надстраивались над более древними, но не могли их преодолеть или изменить. При всех успехах современной молекулярной биологии, увеличивающейся массе сведений о регуляторных малых и больших молекулах, все возрастающих количествах различных систем регуляции функций (система эйкозаноидов, ренин-ангиотензиновая, калликреин-кининовая системы, система натрийуретических

пептидов, системы эндогенных кардиотонических стероидов...) практический выход в понимании и лечении болезней человека будет минимальным без эволюционного подхода, оценивающего молекулярные механизмы в живых организмах на разных уровнях развития, без попытки понять эволюционный «замысел».

Филогенетическая теория В.Н. Титова представляет общий патогенез практически всех неинфекционных заболеваний. Попытаемся показать, как впервые новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ознаменовала переход в новую эру объединения факторов риска неинфекционных болезней, порожденных цивилизацией, и тяжелого течения COVID-19 и почему в разных этнических группах коронавирусная инфекция протекает по-разному. В Японии, например, при значительном распространении вируса заболевание протекает не так тяжело, как в европейской популяции [4, 5]. За первые месяцы 2020 г. смертность в Японии даже снизилась, в сравнении с 2019 г., несмотря на весьма скромные противоэпидемические мероприятия. Возможно, что Япония за счет таких компонентов здорового образа жизни, как здоровое питание, отсутствие ожирения, достаточная физическая активность, малое потребление соли и контроль повышенного артериального давления, добилась существенного снижения бремени неинфекционных заболеваний. Получается, компоненты здорового образа жизни имеют какие-то общие защитные механизмы для предотвращения как сосудистых катастроф, так и тяжелого течения COVID-19.

Роль ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в тяжелом течении COVID-19

Известно, что вирус SARS-CoV2 использует для своего входа в клетку два рецептора [6]. Первый белок — CD 147 — можно заблокировать азитромицином, второй белок — АПФ-2 — представляет собой компонент двух тесно взаимосвязанных и древних в эволюционном плане систем: ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой. Общеизвестна их роль в контроле артериального давления и проницаемости сосудистой стенки. АПФ-2 разрезает ангиотензин I, образуя малоактивный ангиотензин-1-9, ангиотензин II преобразуется с участием АПФ-2 в ангиотензин-1-7. Ангиотензин-1-7 действует через Mas-рецепторы на эндотелии, активируя NO-синтазу. Выброс NO вызывает сосудорасширяющий, противотромботический, антиоксидантный и антифибротический эффект. Ангиотензин II действует на ангиотензиновые рецепторы 1-го типа. При этом лиганд-рецепторный комплекс активирует НАДФН-оксидазу. Образуется супероксид анион радикал, который, в свою очередь, взаимодействует с вазорелаксирующим фактором оксидом азота (NO) и инактивирует его. Кроме этого, ангиотензин II обладает протромботическим эффектом и активирует синтез альдостерона надпочечниками. Таким образом, эффект ангиотензина II и ангиотензина-1-7 противоположны. Логично предположить, что если в организме и (или) органе активирован синтез ренина, то будет высокая представленность на эндотелиальных клет-

ках АПФ 2-го типа как регулятора избыточного действия в тканях и органах ангиотензина II.

Вирус SARS-CoV2 не только проникает через АПФ 2-го типа, но и инактивирует его. Соответственно в месте инактивации растет концентрация ангиотензина II, возникает спазм сосуда и активация тромбоцитов, что соответствует картине тромботической микроангиопатии [7]. Следует отметить, что особенность микротромбозов при SARS-CoV2 состоит в том, что они развиваются еще до массивной гибели клеток под влиянием вируса и выделения тканевого фактора, еще до пироптоза (запрограммированной гибели клеток под влиянием вируса, активации интерлейкина-1-бета и повышения температуры). Это отличает данный патологический процесс от классического диссеминированного свертывания крови при гриппе, других инфекциях и повреждениях легких. По опыту работы Медицинского научно-образовательного центра МГУ, НМИЦ гематологии г. Москвы рекомендуется назначать амбулаторно апикабан 2,5 мг 2 раза в день или ривароксабан 10 мг 1 раз в день уже при легком течении COVID-19 [8].

Увеличение тромбообразования в сосудах легких и их спазм приводят к повышению давления в легочной артерии, гидростатического давления в капиллярах и утечке компонентов плазмы в интерстициальное пространство и альвеолы. На КТ легких это отражается в возникновении так называемого феномена матового стекла, или пневмонита.

Другим механизмом возникновения феномена матового стекла, порой раньше повышения температуры тела, является дисфункция калликреин-кининовой системы, теснейшим образом связанной с ренин-ангиотензиновой [9]. Принято считать, что брадикинин (нонапептид) и лизилбрадикинин (каллидин, декапептид) являются функциональными антагонистами ангиотензина-2. Образуется брадикинин из высокомолекулярного кининогена (белка печени), а лизилбрадикинин из низкомолекулярного кининогена (тканевого белка) при помощи плазменного калликреина и тканевых калликреинов соответственно (сериновые протеазы). Брадикинин и лизилбрадикинин действуют преимущественно на брадикининовые рецепторы 2-го типа. Эти рецепторы конститутивно (постоянно) представлены на эндотелии сосудов. Соединяясь со своим лигандом, они вызывают активацию NO-синтазы, выброс NO, вазодилатацию, увеличение натрийуреза в почечных канальцах и другие эффекты, противоположные ангиотензину II. Считается, что значительная гипотензивная активность блокаторов АПФ связана не с блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II, а с блокадой действия АПФ как кининазы — фермента, разрушающего брадикинин и каллидин (лизилбрадикинин). Однако, кроме конститутивных (физиологических, регулирующих проницаемость и просвет сосуда в норме), в настоящее время активно изучается роль индуцибельных брадикининовых рецепторов 1-го типа [10]. Они появляются на клетках эндотелия при остром или хроническом воспалении, эндоплазматическом стрессе и различных видах програм-

мированной клеточной смерти. Их преимущественно активируют не лизилбрадикинин и брадикинин, а лизилбрадикинин-дезаргинин и брадикинин-дезаргинин (эти нона- и октапептиды образуются при отщеплении от С конца лизилбрадикинина и брадикинина аргинина тканевыми карбоксипептидазами М и N). При активации брадикининовых рецепторов 1-го типа происходит выраженное повышение проницаемости эндотелия и «утечка» плазмы и плазменных белков в интерстициальное пространство и альвеолы. И если АПФ является кининазой («разрушительной» протеазой) для лизилбрадикинина и брадикинина, то АПФ-2 является кининазой («разрушительной» протеазой) для лизилбрадикинин-дезаргинина и брадикинина-дезаргинина.

Вирус SARS-CoV2 разрушает АПФ-2 и вызывает, с одной стороны, нарушение дезактивации ангиотензина II (превращение в вазодилатирующий и антитромботический ангиотензин-1-7), что приводит к спазму сосудов и микротромбозу. С другой стороны, разрушение вирусом АПФ-2 приводит к нарушению дезактивации лизилбрадикинин-дезаргинина и брадикинин-дезаргинина. При этом резко повышается проницаемость сосудистой стенки, и плазма крови, фибриноген, альбумин и другие белки заполняют просвет альвеол и интерстиций. В одних случаях преобладает гидростатический компонент (ангиотензин II индуцированный тромбоз легочного микроциркуляторного русла), в других — резкое повышение проницаемости сосудов (нарушение разрушения кининазой АПФ-2 лигандов брадикининовых рецепторов 1-го типа лизилбрадикинин-дезаргинина и брадикинин-дезаргинина). Но, скорее всего, в генезе пневмонита, феномена матового стекла при COVID-19 присутствуют оба компонента, которые в данном случае действуют синергично. Кроме этого, ангиотензиновый рецептор 1-го типа может взаимодействовать с рецептором к брадикинину 1-го типа и усиливать индукцию выброса активных форм кислорода НАДФН. Экспрессия рецепторов к брадикинину 1 типа возрастает под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6). Эквивалентами событий в легких, которые можно наблюдать «без рентгена», являются варианты кожной сыпи при SARS-CoV2-инфекции: уртикарная сыпь (крапивница) — за счет преобладания брадикининового компонента, сетчатое ливедо или макуло-папулезная сыпь — в случае преобладания тромботической микроангиопатии, ангиотензин II компонента [11].

Что нам дает понимание роли ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем в патогенезе клинических проявлений COVID-19

Несмотря на то что феномен матового стекла при КТ легких неспецифичен и может наблюдаться, например, при приеме противоопухолевых препаратов (блокаторов фактора роста эндотелия или тирозинкиназ, кордароновом пневмоните, гриппозной пневмонии и т.п.), именно наличие данного феномена во время эпидемии COVID-19 при отсутствии порой тяжелой одышки и температуры

позволяет поставить диагноз вовремя (чувствительность намного превышает чувствительность лабораторных тестов). Легкие у больных, умерших от COVID-19, в два раза легче, чем легкие умерших от гриппа, больные порой не чувствуют одышки при выраженном выключении легочной ткани из вентиляции, что говорит о существенном отличии пневмонита от пневмонии.

Прием ингибиторов АПФ снижает риск смерти от COVID-19 у больных, страдающих гипертонической болезнью [12].

Несмотря на то что терапия COVID-19 рекомбинантным АПФ-2 и блокаторами брадикининовых рецепторов 1-го типа еще только разрабатывается, уже сейчас можно пробовать назначение бромгексина как ингибитора протеазы TMPRSS2 [13], фермента на мембране клетки, «подрезающего» S-белок вируса SARS-CoV2 и соединяющего его с АПФ-2. Возможно, бромгексин не только уменьшает вход вируса в клетку, но и позволяет сохранить функцию АПФ-2.

И, самое главное, мы должны понять, почему у некоторых людей ренин-ангиотензиновая и калликреин-кининовая системы работают «напряженно», и внезапное удаление из этой системы вирусом SARS-CoV2 АПФ-2 приводит к пневмониту и к другим «странным» проявлениям COVID-19: потере обоняния, снижению температуры на фоне антикоагулянтов, кожной сыпи, диарее... [11]. Кроме того, в практическом отношении важно знать: можно ли снизить активность этих систем нелекарственными методами?

На последний вопрос нам позволяет ответить филогенетическая теория общей патологии В.Н. Титова.

С точки зрения филогенетической теории общей патологии сосудисто-сердечную систему (именно так ее предлагал называть Владимир Николаевич Титов) можно разделить на два отдела. Эволюционно молодой проксимальный отдел — сердце как насос, крупные сообщающиеся сосуды и сосудисто-двигательный центр ЦНС и эволюционно древние дистальные отделы — микроциркуляторное русло головного мозга, почек, сальника, легких и других органов, работающие по древним механизмам регуляции паракринных сообществ третьего мирового океана [14]. Все компоненты ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем представлены в тканях большинства органов и представляют собой древние механизмы саморегуляции микроциркуляции-метаболизма паракринных сообществ. Лишь позже, при возникновении систем органов, замкнутой сосудистой сети и окончательно при выходе в четвертый (воздушный) мировой океан возникла специализация плазменных систем: почки начали преимущественно вырабатывать ренин, печень — ангиотензиноген, а в легких сосредоточилась основная активность АПФ; аналогично происходило с калликреин-кининовой системой. По представлению В.Н. Титова, не существует никакой гипертонической болезни, как и не существует «температурной» болезни. Повышение артериального давления является универсальной биологической реакцией на необходимость усилить микроциркуляцию-метабо-

лизм при его нарушении в древних паракринных сообществах, либо активировать транцитоз (перенос через эндотелий) больших флогогенов (модифицированных ЛПОНП и ЛПНП, не сформировавших лиганд) в «мусорное ведро», к сквенджер-рецепторам макрофагов интимы крупных сосудов, либо преодолеть генерализованное повышение тонуса сосудов из-за гиперстимуляции ацетилхолиновых рецепторов при истощении NO синтазы эндотелия, ведущей к нарушению синтеза NO при никотиновой зависимости, или на избыточное содержание в крови свободных жирных кислот, не связанных с альбумином и образующих мицеллы, которые в эндотелии образуют гидрофильные поры, вызывая его отек, сужение сосуда и компенсаторное повышение давления.

Скорее всего, у одного человека может быть целая мозаика первопричин повышения давления. Однако как же участвует в этом ренин-ангиотензиновая система? В.Н. Титов в своих работах предлагает подвергнуть ревизии традиционные представления [15, 16] о роли почек и ренин-ангиотензиновой системы в возникновении гипертонической болезни [14]. Рассмотрим это на примере так называемой стрессовой гипертонии (метаболической с точки зрения автора филогенетической теории). Психоэмоциональный стресс приводит к дисфункции нервных клеток, к наработке в них биологического мусора — белков шаперонов (или белков теплового стресса). После стресса паракринное сообщество головного мозга для удаления шлейфа шаперонов (мусора) активирует внутренние, древние в эволюционном плане механизмы микроциркуляции-метаболизма (активация астроцитов, расширение и усиление кровотока дистального микроциркуляторного русла). Но если «дренажных» механизмов паракринного сообщества головного мозга, дистального, эволюционно древнего отдела сосудисто-сердечной системы оказывается недостаточно, поступает сигнал в сосудодвигательный центр, и по каналу симпатического отдела вегетативной нервной системы активируется эволюционно молодой проксимальный отдел сосудисто-сердечной системы. Увеличиваются сердечный выброс и частота сердечных сокращений. Повышение давления на входе в головной мозг приводит к компенсации нарушенной функции микроциркуляции-метаболизма. Но по принципу биологической субординации эволюционно молодой проксимальный отдел не может изолированно повысить артериальное давление в головном мозге, не повысив его в паракринных сообществах почек, легких и других органов. Длительное повышение давления в почках, легких и других органах, где это не нужно, приводит к избыточному кровотоку, повреждающему клетки паракринного сообщества. Соответственно, органы, где происходит ненужное повышение давления, реагируют компенсаторной активацией местных ренин-ангиотензиновых систем. Почки в процессе эволюции использовали свою местную тканевую ренин-ангиотензиновую систему для регуляции гомеостаза (постоянства объема воды и основных ионов в сосудистой системе и межклеточном пространстве, постоянства третьего мирового океана), превратив ее в конституциональную. Традиция связывать

почки с основной причиной гипертонической болезни является исторической и устаревшей с позиции филогенетической теории. Если, наоборот, человек потребляет много соли, почки пытаются активировать местную калликреин-кининовую систему, подавляя местную ренин-ангиотензиновую. Когда «дренажных» возможностей почек не хватает, поступает сигнал в сосудодвигательный центр и через симпатический канал вегетативной нервной системы активируется молодой проксимальный отдел сосудисто-сердечной системы. Происходит повышение давления на входе в почку и усиление клубочковой фильтрации, но при этом для паракринного сообщества легких, головного мозга это повышение давление на входе в орган избыточно и паракринные сообщества защищают свои клетки, активируя местные ренин-ангиотензиновые системы и подавляя калликреин-кининовые. Однако эти системы в эволюционном плане более слабые и по анализам в плазме крови мы регистрируем гипорениновый (соль-зависимый) вариант гипертонической болезни. В дальнейшем, независимо от мозаики первопричин (эмоциональные стрессы, курение, ожирение, повышение холестерина, избыточное потребление соли...), за счет ростковых функций эндотелина (дефицита NO), ангиотензина II и альдостерона происходит ремоделирование, переключение всего сосудистого русла и сосудодвигательного центра. Органы начинают работать при новом, «оптимальном» для них уровне давления. Однако этот уровень не оптимален с точки зрения реактивности сосудов — они гипертрофируются, увеличивается их склонность к эндотелийнезависимому избыточному сокращению (миогенная саморегуляция, или эффект Бейлиса–Остроумова, смещается у гипертоников на более высокие цифры давления). Смысл лечения гипертонической болезни на стадии ремоделирования состоит в том, чтобы на фоне комбинированной терапии навязать дозированную гипоперфузию в микроциркуляторных сообществах для запуска обратного ремоделирования. Однако очень важно устранять первопричины мозаики «условно адаптивной» реакции повышения давления.

Заключение

С точки зрения филогенетической теории В.Н. Титова, заболевания сердечно-сосудистой системы и новая коронавирусная инфекция имеют сходные механизмы развития патологического процесса, а следовательно, и факторы риска. Курение, ожирение, избыточное питание и другие «традиционные» факторы риска могут приводить к избыточности как АПФ 2-го типа, так и ангиотензина II, и при внезапном «удалении» АПФ-2 из регуляторной системы вирусом SARS-CoV2 будут происходить ангиотензин II (через ангиотензин I рецепторы) зависимый спазм и тромбоз, и лизилбрадикинин-дезаргенин-, брадикинин-дезаргинин-зависимое повышение проницаемости сосудов (через брадикинин-1-индуцибельные рецепторы) с самого начала заболевания. Низкое потребление соли, малое количество курильщиков, оптимальное питание, хорошая система социальной поддержки (низкий уровень разобщенности

людей и социального стресса), возможно, и являются причиной устойчивости некоторых популяций к инфекции COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Титов В.Н. Клиническая биохимия: курс лекций; М. ИНФРА-М, 2017:441. [Titov V.N. Clinical biochemistry: course of lectures; Moscow. INFRA-M, 2017:441. (in Russian)]
2. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. Артериальная гипертония; М. ИНФРА-М. 2014:212. [Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of medical pandemics. Arterial hypertension; M. INFRA-M. 2014:212. (in Russian)]
3. Титов В.Н. Различия в филогенезе этиологических факторов и единение патогенеза метаболических пандемий. Относительное биологическое «совершенство». *Кардиологический вестник*. 2015;4:56–68. [Titov V.N. Difference in the phylogenesis of etiological factors and the unity of the pathogenesis of metabolic pandemics. Relative biological «perfection»; *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;4:56–68. (in Russian)]
4. Уингфилд-Хейс Р. Загадка Японии. Почему там низкая смертность от Covid-19, несмотря на факторы риска. Би-Би-Си, Токио. 4 июля 2020 г. [Uingfield-Heys R. The mystery of Japan. Why is there a low death rate from Covid-19, despite the risk factors. BBC, Tokyo. July 4, 2020. (in Russian)] <https://www.bbc.com/russian/news-53291527>.
5. Страновой обзор: Опыт Японии в борьбе с COVID-19. Департамент международного и регионального сотрудничества Счетной палаты РФ. 17.04.2020 г. [Country Profile: Japan's experience in combating COVID-19. Department of international and regional cooperation of the Accounts chamber of the Russian Federation.. 17.04.2020. (in Russian)] <https://ach.gov.ru/upload/pdf/Covid-Japan.pdf>.
6. Jia H.P. et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virol*. 2005;79:14614–14621.
7. Hamming I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004;203:631–637.
8. Протокол лечения COVID-19 Медицинского центра МГУ. [Protocol for the treatment of COVID-19 of the Medical Center of Moscow State University. (in Russian)] <http://mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>.
9. Van de Veerdonk F.; Netea M.G.; van Deuren M.; van der Meer J.W., de Mast Q.; Bruggemann R.J.; van der Hoeven H. Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints 2020, 2020040023. DOI: 10.20944/preprints202004.0023.v1. <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0023/v1>.
10. Яровая Г.А., Нешкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (К 90-летию открытия системы). *Биоорганическая химия*. 2015;3:275–291. [Yarovaya G.A., Neshkova A.E. Kallikrein-kininin system. Past and present. (To the 90th anniversary of the system opening). *Bioorganicheskaya khimiya*. 2015;3:275–291. (in Russian)]
11. Anis Abobaker, Ali Ahmed Rada, Aboubacer Alzwi. Review. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92:2458–2464. <https://doi.org/10.1002/jmv.26157>.
12. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология*. 2020;4:4–9. [Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. The role of age, comorbidities and the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the manifestations of COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologia*. 2020;4:4–9. (in Russian)]
13. Maggio R., Corsini G.U. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol*.

- Res. 2020;157:104837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175911/>.
14. Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015;3:51–61. [Titov V.N. Inversion of ideas about the biological role of the renin-angiotensin-II-aldosterone system and the function of blood pressure as a regulator of metabolism. *Evraziyskiy kardiologicheskiy jurnal*. 2015;3:51–61. (in Russian)]
 15. Лебедев А.А. Система ренин-ангиотензин. *Соровский образовательный журнал*. 1998;3:35–40. [Lebedev A.A. Renin-angiotensin system. *Sorovskiy obrazovatelniy jurnal*. 1998;3:35–40. (in Russian)]
 16. Конькова Н.Е., Бургал А., Длин В.В. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и ее роли в регуляции артериального давления (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2001;2:243–248. [Konkova N.E., Bursal A., Dlin V.V. Modern concepts of the renin-angiotensin system and its role in the regulation of arterial pressure (literature review). *Nefrologiya i dializ*. 2001;2:243–248. (in Russian)]

Поступила 01.06.2020

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Черкашин Д.В.¹, Чумаков А.В.¹, Симоненко В.Б.², Овчинников Ю.В.²

80-ЛЕТИЕ КАФЕДРЫ ВОЕННО-МОРСКОЙ ТЕРАПИИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.М. КИРОВА

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Одной из главных научно-практических школ по подготовке специалистов терапевтического профиля для военно-морского флота является кафедра военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которая в 2020 г. отмечает своей 80-летний юбилей. Прародительницей кафедры стала Обуховская городская больница, основанная в 1779 г. в Санкт-Петербурге. С именем Обуховской больницы связаны многие видные деятели отечественной медицины, ставшие широко известными как в России, так и за ее пределами. В 1931 г. на базе Обуховской больницы был организован 3-й Ленинградский медицинский институт, который в 1940 г. был преобразован в Военно-морскую медицинскую академию. В 1956 г. Военно-морская медицинская академия вошла в состав Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, и кафедра военно-морской и госпитальной терапии заняла в ней одно из ведущих мест в подготовке специалистов терапевтического профиля, многие из которых достигли больших высот в военной и гражданской медицине. В настоящее время кафедра военно-морской терапии продолжает свою успешную лечебную, научную и педагогическую деятельность.

Ключевые слова: военно-морская медицина; военно-морская терапия; кафедра; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

Для цитирования: Черкашин Д.В., Чумаков А.В., Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. 80-летие кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):719–722.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-719-722>

Для корреспонденции: Черкашин Дмитрий Викторович — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры военно-морской терапии; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Cherkashin D.V.¹, Chumakov A.V.¹, Simonenko V.B.², Ovchinnikov Yu.V.²

80TH ANNIVERSARY OF NAVAL THERAPY DEPARTMENT OF THE KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY

¹Military Medical Academy named after Kirov S.M. Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg, Russia

²Branch of the Military Medical Academy named after Kirov S.M. Ministry of Defense of the Russian Federation, 107392, Moscow, Russia

One of the main scientific and practical schools for training therapeutic specialists for the navy is the Department of Naval Therapy of the Military Medical Academy, which celebrates its 80th anniversary in 2020. The forerunner of the department was the Obukhov City Hospital, founded in 1779 in St. Petersburg. Many outstanding figures of the national medicine, widely known outside Russia, are associated with the name of the Obukhov Hospital. In 1931, the 3rd Leningrad Medical Institute was established on the basis of the Obukhov Hospital, and later, in 1940, it was transformed into the Naval Medical Academy. In 1956, the Naval Medical Academy became a member of the Military Medical Academy named after Kirov S.M., and the Department of Naval and Hospital Therapy took one of the leading places in the training of therapeutic specialists. There are those who have risen to eminence in profession. Currently, the Department of Naval Therapy continues its successful medical, scientific and pedagogical activities.

Key words: naval medicine; naval therapy; department; Military Medical Academy named after Kirov S.M.

For citation: Cherkashin D.V., Chumakov A.V., Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. 80th anniversary of naval therapy department of the Kirov Military Medical Academy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):719–722.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-719-722>

For correspondence: Cherkashin Dmitry — Doctor Med. Professor, Head of the Department of Naval Therapy of the Kirov Military Medical Academy; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Received 05.07.2020

Военно-морской флот (ВМФ) является непрерывно и динамично развивающимся высокотехнологичным видом Вооруженных Сил Российской Федерации, решающим важнейшие стратегиче-

ские, оперативные и тактические задачи. Специфика морской службы определяет уникальный спектр профессионально обусловленных заболеваний у морских специалистов. Механизмы этиопа-

тогенеза, участвующие в развитии этих заболеваний, неблагоприятные факторы военно-морского труда для здоровья человека требуют постоянных теоретических и прикладных изысканий с учетом применения известных и внедрения инновационных технологий, введения в строй новых объектов военной инфраструктуры и техники на ВМФ. Помимо профессионально обусловленной патологии, у военно-морских специалистов зачастую наблюдается ее «соматизация», особенно в отдаленном периоде.

Важнейшим разделом военно-морской медицины является военно-морская терапия, в сферу интересов которой входят профилактика, диагностика и лечение внутренних болезней, боевых и небоевых (аварийных) поражений терапевтического профиля, а с недавних пор — COVID-19-ассоциированной терапевтической патологии.

Кафедра военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (рис. 1), в 2020 г. отметившая 80-летие со дня своего основания, традиционно определяет перспективные направления военно-морской терапии и решает стоящие перед ней задачи. Ее учебно-методическая и научно-исследовательская деятельность наряду с клинической имеет и военно-профессиональную направленность.

Краткий исторический экскурс

Кафедра и клиника военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова расположены в историческом здании женского корпуса Обуховской городской больницы (ныне — на территории 49-го военного городка г. Санкт-Петербурга). Обуховская больница на 60 коек была открыта 14 августа 1779 г. на деньги из казны Ее Императорского Величества Екатерины II на Фонтанке рядом с Обуховским мостом и была общедоступной. В 1782 г. был составлен проект нового больничного здания на 300 коек, которое было построено в 1787 г. Во главе ее находился лейб-медик Екатерины II И.З. Кельхен. В 30-х гг. XIX века Попечительным советом под председательством вдовы Павла I Марии Федоров-



Рис. 1. Кафедра и клиника военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

ны были выделены средства для строительства нового здания женской больницы на 654 койки.

Всеобщее признание и расцвет Обуховской больницы связаны с именем Александра Афанасьевича Нечаева, вступившего в должность главного врача в 1890 г. Имена многих сотрудников Обуховской больницы (А.А. Троянова, В.А. Вастена, А.Я. Штернберга, В.М. Кернига, А.А. Грекова, Б.Н. Хольцова) вошли в золотой фонд отечественной и мировой медицины. После смерти А.А. Нечаева в декабре 1922 г. Ленинградский городской совет присвоил больнице его имя. В 1924 г. была проведена капитальная перестройка больницы. В 1931 г. по инициативе главного врача И.И. Грекова на базе Обуховской больницы был организован 3-й Ленинградский медицинский институт, который возглавил И.И. Греков.

В июле 1940 г. вышло постановление Совета народных комиссаров о формировании Военно-морской медицинской академии (ВММА). Уже в сентябре того же года были сформированы все учебные подразделения этой академии. В состав ВММА в числе прочих кафедр вошли и терапевтические: общей терапии (начальник — профессор К.А. Щукарев), факультетской терапии (начальник — профессор А.Л. Мясников, ставший в последующем академиком АМН СССР), госпитальной терапии (начальник — профессор В.М. Шаверин).

Многие специалисты терапевтических кафедр ВММА и Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в дальнейшем дополнили коллектив кафедры госпитальной терапии, от которой, как считается, берет свое начало кафедра военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Будучи в составе ВММА, кафедра неоднократно меняла свое название. Изначально именуемая кафедрой госпитальной терапии (1940–1947 гг.), в дальнейшем она была известна как кафедра госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии (1947–1952 гг.), а затем — кафедра госпитальной терапии с курсом лечебного питания (1952–1956 гг.). Ее последовательно возглавляли профессор В.М. Шаверин (1940–1943 гг.), академик АМН СССР Н.И. Лепорский (1943–1952 гг.), член-корреспондент АМН СССР К.А. Щукарев (1952–1954 гг.), профессор З.М. Волынский (1955–1956 гг.).

Первый начальник кафедры — профессор В.М. Шаверин — до формирования ВММА занимал должность декана 3-го Ленинградского медицинского института. Под его руководством в ВММА был организован учебный процесс по дисциплине «госпитальная терапия», создана программа обучения по терапии для выпускного курса. В сфере научных интересов руководимого им коллектива преобладали вопросы патологии желчевыводящих путей и заболеваний органов пищеварения у раненых, значительное внимание было уделено исследованию проблемы утомляемости летного состава.

С началом Великой Отечественной войны перечень задач, возлагаемых на кафедру, расширился. Анализ данных по терапевтической заболеваемости раненых, больных и пораженных, опыт лечебно-диагностической работы в боевых условиях, специфика флотской патологии во многом определили пути дальнейшего развития ее научно-практической и клинической деятельности. Все более отчетливо формировался ее военно-ориентированный профиль.

Руководство кафедрой лауреата Сталинской премии академика АМН Н.И. Лепорского, ученика И.П. Павлова, пришлось на период эвакуации ВММА в г. Киров, где подготовка терапевтов для армии и флота успешно продолжалась. После снятия Ленинградской блокады клиническая база кафедры расположилась в больнице имени И.Г. Коняшина. В те годы особое внимание ее коллектива было сфокусировано на вопросах клинической физиологии и патологии системы кровообращения, роли высшей нервной деятельности в патогенезе внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии. Началась активная разработка теоретических и практических аспектов военно-морской терапии.

Во время Великой Отечественной войны главным терапевтом ВМФ стал А.Л. Мясников, главными терапевтами флотов были назначены Г.А. Смагин, М.А. Ясиновский, Б.Н. Рубинштейн, М.И. Мاستбаум. В составе ученого медицинского совета при начальнике Медико-санитарного управления ВМФ начала функционировать терапевтическая секция. Ведущими терапевтами (среди которых А.Л. Мясников, А.А. Нечаев, Г.А. Смагин, А.В. Смольников, И.Т. Теплов, А.М. Чарный, М.А. Ясиновский) разрабатывались проблемы пневмоний и легочных нагноений, гипертонической болезни, нефритов, инфекционных желтух, гастритов, алиментарной дистрофии и авитаминозов. Был внесен существенный вклад в изучение военно-морской профессиональной патологии (заболеваний водолазов, пороховой болезни, отравлений, взрывной и электротравмы, фотоофтальмии). На флотах были организованы курсы усовершенствования медицинского состава, на которых преподавали как хирургические, так и терапевтические дисциплины. Значительное внимание при подготовке терапевтов уделялось изучению инфекционной патологии, туберкулеза, заболеваний внутренних органов у раненых и больных. В результате военно-морские госпитали своевременно пополнялись опытными специалистами терапевтического профиля, а на флоте свыше 95% профильных больных было возвращено в строй.

В первые послевоенные годы задачами кафедры госпитальной терапии ВММА, руководимой членом-корреспондентом АМН К.А. Щукаревым, стали переосмысление и дальнейшее совершенствование педагогического процесса, изучение пневмоний

у раненых, терапевтических осложнений боевой травмы, терапевтическое обеспечение ВМФ.

С 1956 г. Военно-морская медицинская академия вошла в состав Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, где в разные годы подразделение именовалось кафедрой госпитальной терапии №2, военно-морской и госпитальной терапии, военно-морской и общей терапии, военно-морской терапии.

Заслуга в реорганизации кафедры в качестве кафедры военно-морской и госпитальной терапии уже в составе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова принадлежит профессору З.М. Волынскому. Под его руководством разрабатывались актуальные проблемы современной кардиологии (исследование процессов атерогенеза, диагностика и лечение ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, ревматизма) и военно-морской терапии (диагностика и лечение лучевой болезни, отравлений на флоте, оказание неотложной помощи на подводных лодках). Среди первых в стране в клинике внедрены передовые методы функциональной и радиоизотопной диагностики. Исследования военно-научной направленности легли в основу учебника по военно-морской госпитальной терапии, изданного в 1965 г.

Кафедра военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова наследует традиции школы отечественных терапевтов, дух Обуховской городской больницы, Военно-морской медицинской академии и Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Их бережно, от учителя к ученику передавали М.И. Аринкин, В.А. Бейер, С.П. Боткин, С.С. Боткин, В.А. Вальдман, З.М. Волынский, М.А. Горшков, Г.А. Ивашенцев, В.М. Керниг, О.П. Куфарева, Г.Ф. Ланг, Н.И. Лепорский, А.Л. Мясников, А.А. Нечаев, А.А. Нечаев (мл.), В.Н. Сиротинин, М.Д. Тушинский, М.В. Черноруцкий, Н.А. Штернберг, К.А. Щукарев, М.В. Яновский и многие-многие другие.

Выпускниками ВММА и последователями традиций русской (советской) клинической и военной медицины стали многие видные терапевты. Среди выпускников ВММА — сотрудников и ветеранов кафедры, в том числе участвовавших в боях Великой Отечественной войны, — доценты В.И. Гуш, М.И. Емельяненко, О.М. Крынский, В.П. Кузнеченков (героически погиб, выполняя интернациональный долг в Демократической Республике Афганистан), В.А. Яблонский, профессора А.Н. Сененко (возглавлявший кафедру в 1968–1988 гг.), А.И. Тарасов.

Из числа этой плеяды — член-корреспондент РАМН Е.Е. Гогин, академик РАМН А.П. Голиков, а также академик АМН СССР Ф.И. Комаров, долгие годы руководивший Центральным военно-медицинским управлением Министерства обороны СССР. Они стали родоначальниками важнейших научных направлений современной медицины. В числе вы-



Рис. 2. Учебники кафедры, изданные в разные годы

пускников ВММА — сотрудников кафедры военно-морской терапии — известный терапевт профессор А.А. Крылов. Клиническую ординатуру под руководством профессора З.М. Волынского на кафедре окончил бывший начальник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова член-корреспондент Г.М. Яковлев.

Значительную роль в развитии кафедры также сыграли Ю.А. Антонишкис, Л.Л. Бобров, Ю.Г. Бойко, А.В. Власенко, Е.А. Гордиенко, В.П. Гусев, В.И. Дмитриев, В.М. Емельяненко, Н.В. Ерофеева, В.С. Зайцев, А.И. Захарова, А.И. Иванов, П.В. Ипатов, П.А. Канищев, В.А. Лисовский, И.В. Малышев, А.И. Марин, М.А. Марков, А.М. Марченко, С.А. Мастеров, А.С. Мурзин, Л.С. Мусихин, А.М. Наумов, А.А. Новицкий, С.А. Парцерняк, А.М. Подлесов, С.Д. Положенцев, В.Г. Решетнев, П.М. Сапроненков, В.В. Середкин, И.М. Суворов, Г.А. Трофимов, Е.И. Тюрин, А.Я. Фисун, Н.Я. Червяковский, Н.В. Шарова, И.А. Шевченко и многие другие. Профессор В.Б. Симоненко стал одним из проводников идей и традиций кафедры, возглавив Центральный военный клинический госпиталь Министерства обороны РФ.

В 1988–2012 гг. плодотворное развитие кафедры связано с именами профессоров А.О. Нестерко, В.П. Андрианова (подвижника экспериментально-клинического направления медицины и учителя многих поколений современных военно-морских терапевтов), С.А. Бойцова (ныне — академика РАН), А.С. Свистова (организовавшего в клинике уникальное отделение военно-врачебной экспертизы для специалистов ВМФ). Нынешним руководителем кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова является профессор Д.В. Черкашин.

Современный этап

10 июля 2020 г. кафедра военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова отметила свой 80-летний юбилей.

Кафедра успешно осуществляет профильную лечебную деятельность, участвует в проведении

военно-врачебной экспертизы у военнослужащих, в особенности у специалистов ВМФ. По вопросам терапии кафедра оказывает консультативную помощь врачам кораблей и береговых частей, лечебным организациям флота.

Пристальное внимание уделяется учебно-методической работе. Терапевтическую подготовку (пропедевтика внутренних болезней, факультетская, госпитальная, военно-морская терапия) на кафедре получают курсанты факультета подготовки врачей для ВМФ. Слушатели факультета подготовки врачей для иностранных армий, факультета последиplomного образования, военнослужащие и гражданские лица — по различным специальностям (кардиология, пульмонология, функциональная диагностика, водолазная медицина и др.).

Для обучаемых выпущено множество учебных и учебно-методических пособий (рис. 2).

Научно-исследовательская работа предусматривает традиционные для кафедры направления. Ее интересы применительно к ВМФ включают исследования проблем военно-профессиональной патологии, боевой травмы, поражения физическими, химическими и биологическими факторами, совершенствование военно-врачебной экспертизы, терапевтического сопровождения деятельности флота. Актуальным остается кардиологическое направление. Продолжаются исследования роли очаговой инфекции в развитии заболеваний внутренних органов.

Тесная связь кафедры с медицинской службой флотов, военно-морскими госпиталями, военными и гражданскими научно-исследовательскими организациями обеспечивает ее успешную лечебную, научную и педагогическую деятельность.

Кафедре военно-морской терапии наряду с другими подразделениями Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, выполняющими подготовку врачей для ВМФ, принадлежит важное значение в деле сохранения и укрепления лучших традиций военно-морской медицины.

Некролог

ПАМЯТИ АНАТОЛИЯ ЛЕОНИДОВИЧА РАКОВА



8 октября 2020 г. на 71-м году жизни скоропостижно скончался генерал-майор медицинской службы в отставке, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Леонидович Раков.

Вся сознательная жизнь и плодотворная деятельность А.Л. Ракова неразрывно были связаны с Вооруженными Силами, в которых он прошел путь от слушателя Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова до генерал-майора медицинской службы, от преподавателя кафедры до главного терапевта Министерства обороны Российской Федерации, отдавая всего себя, свои знания и опыт прекрасному и благородному делу — охране здоровья человека.

Анатолий Леонидович родился 16 ноября 1949 г. в поселке Провидения Магаданской области в семье медицинских работников (отец — военный врач Леонид Данилович Раков, мать — медсестра Нина Никитична Ракова). После выпуска из средней школы (г. Пушкин) в 1966 г. он поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, которую окончил с отличием в 1972 г. По окончании академии служил старшим врачом полка в Белорусском военном округе (1972–1975 гг.).

В 1975 г. Анатолий Леонидович поступил в адъюнктуру при кафедре терапии для усовершенствования врачей № 1 (клиника терапии им. Н.С. Молчанова Военно-медицинской академии), которую закончил в 1978 г. В последующем занимал должности старшего ординатора отделения радиоизотопной диагностики клиники терапии им. Н.С. Молчанова ВМА (1978–1979 гг.), преподавателя кафедры терапии для усовершенствования врачей № 1 ВМА (1979–1984 гг.), старшего преподавателя кафедры терапии для усовершенствования врачей № 1 ВМА (1984–1993 гг.).

В 1978 г. Анатолий Леонидович Раков защитил кандидатскую диссертацию «Состояние систем гипоталамус-гипофиз, надпочечники и гонады у мужчин при тяжелых ожогах» (специальность «внутренние болезни»), а в 1993 г. — докторскую диссертацию «Роль нарушений углеводного обмена и тканевой инсулинорезистентности в развитии патологии сердечно-сосудистой системы» (специальности «кардиология», «эндокринология»). В 1995 г. А.Л. Ракову присвоено ученое звание профессора.

В 1993 г. А.Л. Раков был переведен в Москву и назначен главным терапевтом 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского (1993–1995 гг.). В 1995 г. он был назначен главным терапевтом Министерства обороны Российской Федерации (1995–2008 гг.). В 1996 г. ему присвоено звание генерал-майора медицинской службы. Одновременно Анатолий Леонидович исполнял обязанности начальника кафедры терапии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации (1995–2008 гг.).

После увольнения в запас с 2008 по 2013 г. А.Л. Раков исполнял обязанности профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН Владимира Григорьевича Кукеса. С 2013 г. по 2015 г. — ассистент кафедры терапии усовершенствования врачей Медицинского учебно-научного клинического центра им. П.В. Мандрыка Министерства обороны Российской Федерации. С 2015 г. и до последних дней Анатолий Леонидович преподавал на кафедре терапии неотложных состояний московского филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ.

Кроме педагогической, лечебной и научной деятельности А.Л. Раков участвовал как врач-исследователь в испытаниях новой военной бронетанковой техники на Дальнем Востоке. Принимал участие в подготовке космонавтов в Центре подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина в Звездном городке.

А.Л. Раков — ветеран боевых действий. В период войны в Афганистане он неоднократно направлялся в служебные командировки в Ташкентский военный госпиталь, где руководил подготовкой военных врачей в целях организации практической работы по оказанию квалифицированной и специализированной медицинской помощи раненым и больным, консультировал врачей госпиталя. Во время первой и второй контртеррористических операций на тер-

ритории Северного Кавказа Анатолий Леонидович непосредственно участвовал в организации терапевтической помощи раненым и больным в районах боевых действий, госпиталях первого и второго эшелона этапов эвакуации. Под его руководством был выполнен ряд научных работ по изучению современных аспектов терапевтической патологии у раненых и больных.

Основными направлениями научной деятельности А.Л. Ракова были эндокринные нарушения и патология внутренних органов при боевой травме (тяжелые ожоги, ранения, минно-взрывная травма); нарушения углеводного обмена и патология сердечно-сосудистой системы; эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика и лечение пневмонии в воинских коллективах; хронические вирусные гепатиты.

А.Л. Раковым опубликовано 196 научных работ, в том числе 5 монографий. Под его редакцией издано «Национальное руководство по военно-полевой терапии». Анатолий Леонидович являлся научным консультантом 12 докторских и 27 кандидатских диссертаций.

А.Л. Раков был членом правления Московского городского общества терапевтов, председателем

секции истории медицины, членом редакционной коллегии «Военно-медицинского журнала», медицинского журнала Общества специалистов по сердечной недостаточности. До 2009 г. был председателем экспертного совета закрытой секции ВАК по медицинским специальностям.

А.Л. Ракова отличали высокая профессиональная подготовка, чувство ответственности за порученное дело, принципиальность в сочетании с человеческими качествами — доброжелательностью, интеллигентностью, что обеспечило успех служебной деятельности и заслуженный авторитет среди руководителей и специалистов медицинской службы Вооруженных Сил.

Заслуги Анатолия Леонидовича перед государством отмечены орденом «За военные заслуги», а также многочисленными ведомственными наградами.

Редакция журнала «Клиническая медицина», Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, командование и личный состав Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и его филиала выражают глубокие соболезнования родным и близким покойного в связи с его безвременным уходом из жизни.