

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

ISSN 0023-2149 (Print)

ISSN 2412-1339 (Online)



С.П. Боткин

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE (Russian Journal)

1

Том 99

2021

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:

e-mail: medkniga@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

www.pressa-ef.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2021

Том 99, № 1

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.

Е.В. Крюков — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

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

2021

Volume 99, № 1

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.

E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS

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. (Erevan, 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. (Munich, 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

Обращение главного редактора

Обзоры и лекции

Овчинников Ю.В., Зеленев М.В., Половинка В.С., Крюков Е.В. Современные аспекты тромболитической терапии тромбоэмболии легочных артерий

Мельников А.П., Кащук М.Г., Ахведиани К.Н., Бокарев И.Н. Тромбофилия в акушерской практике

Тишакова В.Э., Ручкин Д.В., Бондаренко А.В. Ближайшие и отдаленные результаты проксимальной резекции желудка в зависимости от способов восстановления непрерывности пищеварительного тракта

Оригинальные исследования

Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Вахромеева М.Н., Вахромеева А.Ю., Ульбашев Д.С. Анализ количественных и качественных показателей функции миокарда при планировании и оценке результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца

Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Леоненко С.Н., Пилипенко В.И., Шарфетдинов Х.Х. Содержание витаминов С, А, Е, В₂ и β-каротина у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Фармакотерапия

Бочаров А.В., Попов Л.В., Груздева А.А., Сидоров Д.В., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Сравнительная оценка эффективности метопролола сукцината и метопролола тартрата у больных с вазоспастической стенокардией

В помощь практическому врачу

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Спорные и нерешенные вопросы диетотерапии при функциональной диспепсии

Милутина М.Ю., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Пластинина С.С., Любавина Н.А., Мартынов С.В., Пискарева Н.Н. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии

CONTENTS

5 Address of the Editor-in-Chief

Reviews and lectures

Ovchinnikov Y.V., Zelenov M.V., Polovinka V.S., Kryukov E.V. Present aspects of thrombolytic therapy of pulmonary artery thromboembolism

6
15 Melnikov A.P., Kashchuk M.G., Ahvlediani K.N., Bokarev I.N. Thrombophilia in obstetric practice

21 Tishakova V.E., Ruchkin D.V., Bondarenko A.V. Immediate and long-term results of proximal gastric resection depending on the methods of the digestive tract continuity restoring

Original investigations

Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Vakhromeeva M.N., Vakhrameeva A.Yu., Ulbashev D.S. Analysis of quantitative and qualitative indicators of myocardial function for planning and evaluation of the surgical treatment results in patients with coronary heart disease

30
36 Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Leonenko S.N., Pilipenko V.I., Sharafetdinov Kh.Kh. Vitamin C, A, E, B₂ and β-carotene status of patients with gastrointestinal diseases

Pharmacotherapy

Bocharov A.V., Popov L.V., Gruzdeva A.A., Sidorov D.V., Khokhlov A.L., Ilyin M.V. Comparative evaluation of the effectiveness of metoprolol succinate and metoprolol tartrate in patients with vasospastic angina

43

Guidelines for practitioners

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Controversial and unsettled issues on diet therapy in functional dyspepsia

49

Milutina M.Y., Makarova E.V., Menkov N.V., Plastinina S.S., Lyubavina N.A., Martynov S.V., Piskareva N.N. Effect of smoking on arterial stiffness in men of working age

53

Денисов В.И., Переверзева К.Г., Бояков Д.Ю., Хазов Д.А., Чучунов А.Д. Инфаркт миокарда в молодом возрасте: факторы риска, клиническая картина, особенности ведения на госпитальном этапе

58

Denisov V.I., Pereverzeva K.G., Boyakov D.Y., Chuchunov A.D., Khazov D.A. Myocardial infarction at a young age: risk factors, clinical presentation, features of management in the hospital

Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

63

Eliseeva L.Yu., Eliseev A.S., Borovkova N.Yu., Vasilkova A.S. Compromised liver function in patients with a new coronavirus infection COVID-19

Заметки и наблюдения из практики

Notes and observations from practice

Попова Е.К., Архипова Н.С., Ильин Н.В., Асекритов А.Д., Игнатьев Е.А., Соловьева Д.В., Неустроева М.Г., Попов И.О. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

68

Popova E.K., Arkhipova N.S., Ilyin N.V., Asekritov A.D., Ignatiev E.A., Solovyova D.V., Neustroeva M.G., Popov I.O. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic scleroderma

История медицины

History of medicine

Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Основные направления научных исследований ученых-медиков в блокадном Ленинграде

75

Gorelova L.E., Shelkova V.N. Main directions of scientific research of medical scientists in the besieged Leningrad

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

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сегодня уровень цивилизованности страны определяется не только развитием космической техники, электроники и атомной энергетики, но и продолжительностью жизни населения, являющейся одним из наиболее обобщенных показателей здоровья человека.

Четко просматриваются три уровня структуры здоровья: биологический, составляющий физическое здоровье, совершенство механизмов регуляции организма и адекватность физиологических процессов, отражающих пределы адаптации к внешним факторам, что особенно проявилось во время пандемии коронавируса; социальный, определяющий позицию человека в общественно-профессиональной деятельности; личностно-психологический и духовный уровень, содержание которого составляют морально-этические и духовные ценности, формирующие образ жизни человека.

Ведущими причинами ухудшения состояния здоровья являются социально-экономическое и экологическое неблагополучие, жизнь, наполненная стрессом, гипокinezия (в настоящее время — самоизоляция, ограничение передвижений, обучение в режиме «онлайн», компьютерная зависимость), неполноценное и нерациональное питание (фастфуд), нездоровый образ жизни, низкая медицинская культура населения (смартфон заменил врача).

К великому сожалению, средства массовой информации, в том числе и социальные сети, не пропагандируют в достаточной степени здоровый образ жизни. Напротив, в них демонстрируется пьянство, курение, царствует насилие, бурным потоком льется кровь, превозносятся культ денег.

Весьма тревожным является падение престижа врачей, которые все больше раболепствуют перед инструментальными и лабораторными методами исследования, игнорируя анамнез, перкуссию, пальпацию, аускультацию (и не слишком владея этими методами), недооценивая индивидуальный подход к пациенту, стремятся лечить болезнь, а не больного, слабо ориентированы в немедикаментозных методах лечения, лечебной физкультуре и диетологии, по сути, отстранились от проведения профилактических, оздоровительных и реабилитационных мероприятий.

В итоге снизился уровень искусства врачевания, авторитет врача и уважение к нему, вплоть до рукоприкладства. Некоторые врачи слишком увлеклись коммерческой деятельностью в медицине, причем деньги стали вытеснять разум, совесть и честь. Такие «врачи» нарушают клятву Гиппократова. Но не все врачи в нашей

стране «Ионычи», большинство врачей «Дымовы», о чем свидетельствует героическая борьба наших медиков с COVID-19. «Оптимизация» привела к уменьшению медицинских работников и учреждений, сейчас идет большая работа над ошибками.

Необходима защита основ и принципов отечественной медицины, которые нам завещали М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, В.П. Образцов, И.П. Павлов, А.А. Остроумов, Е.М. Тареев, А.Л. Мясников, И.А. Касирский, А.И. Воробьев и др.

Более ста лет стоит на страже этих принципов журнал «Клиническая медицина», главными редакторами которого были известные терапевты России: Дмитрий Дмитриевич Плетнев, Георгий Федорович Ланг, Мирон Семенович Вовси, Владимир Харитонович Василенко, Федор Иванович Комаров.

В честь 100-летия журнала опубликована актовая речь «Первенец советской терапевтической науки и практики» с анализом живой истории отечественной медицины за последние 100 лет.

Журнал в настоящее время освещает основные вопросы клинической медицины, уделяя внимание патогенезу, профилактике, диагностике, клинике и лечению различных заболеваний.

Столетняя деятельность журнала определила современное содержание его разделов:

- Обзоры и лекции.
- Оригинальные исследования.
- Фармакотерапия.
- В помощь практическому врачу.
- Заметки и наблюдения из практики.
- Клинические разборы.
- Дискуссии.
- История медицины.

Журнал рассчитан на специалистов в области различных клинических дисциплин (терапии, хирургии, невропатологии, рентгенологии, инфекционных болезней, фтизиатрии и др.), т.е. в его основе лежит принцип, объединяющий клиническую медицину.

Медицина разделилась на разные специальности, но человек един. Поэтому вспоминается выражение из Экклезиаста: «Время разбрасывать камни (было), а теперь время собирать камни».

Уважаемые авторы и читатели журнала! Редколлегия журнала «Клиническая медицина» призывает вас к активному творческому сотрудничеству во имя основной задачи — сохранения здоровья и творческого долголетия наших пациентов.

Главный редактор журнала
«Клиническая медицина»
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заслуженный врач РСФСР,
заслуженный деятель науки РФ,
генерал-майор медицинской службы
Симоненко Владимир Борисович

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Овчинников Ю.В.¹, Зеленев М.В.², Половинка В.С.¹, Крюков Е.В.³

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

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

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Концепция тромбоэмболии легочных артерий высокого риска определяет, что верификация окклюзии легочного артериального русла требует проведения таким пациентам срочного восстановления проходимости легочного кровотока. Основным методом лечения тромбоэмболии легочных артерий в настоящее время признана тромболитическая терапия, позволяющая спасти жизнь пациентов, предотвратить развитие хронической постэмболической легочной гипертензии и рецидива тромбоэмболии. В литературном обзоре представлены тромболитические препараты, используемые при лечении тромбоэмболии легочных артерий, описаны показания для проведения тромболитической терапии, сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитиков. Описаны основные осложнения тромболитической терапии и затронуты вопросы повышения ее безопасности. Критериями успешности тромболизиса являются ранняя диагностика, точная стратификация риска и адекватное использование реперфузионных средств у больных с тромбоэмболией легочных артерий высокого или промежуточного высокого риска.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий; тромболитическая терапия; тромболизис; тромболитические препараты.

Для цитирования: Овчинников Ю.В., Зеленев М.В., Половинка В.С., Крюков Е.В. Современные аспекты тромболитической терапии тромбоэмболии легочных артерий. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):6–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-6-14>

Для корреспонденции: Овчинников Юрий Викторович — д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры терапии неотложных состояний ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал) Минобороны России; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Информация об авторах

Овчинников Ю.В. (Ovchinnikov Y.V.), <http://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Ovchinnikov Y.V.¹, Zelenov M.V.², Polovinka V.S.¹, Kryukov E.V.³

PRESENT ASPECTS OF THROMBOLYTIC THERAPY OF PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

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

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

³Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

The concept of high-risk pulmonary artery embolism determines that verification of the occlusion of the pulmonary arterial bed requires urgent restoration of pulmonary blood flow in such patients. Thrombolytic therapy is currently recognized as the main treatment for pulmonary artery thromboembolism. It can save patients' lives, prevent the development of chronic post embolic pulmonary hypertension and thromboembolism recurrence. The literature review presents thrombolytic medications used in the treatment of pulmonary thromboembolism, describes indications for thrombolytic therapy, comparative efficiency and safety of various thrombolytics. The main complications of thrombolytic therapy are described and the issues of increasing its safety are raised. Criteria for the success of thrombolysis are early diagnosis, accurate risk stratification, and adequate use of reperfusion agents in patients with high-risk or transitionally high-risk of pulmonary embolism.

Key words: pulmonary embolism; thrombolytic therapy; thrombolysis; thrombolytic medications.

For citation: Ovchinnikov Y.V., Zelenov M.V., Polovinka V.S., Kryukov E.V. Present aspects of thrombolytic therapy of pulmonary artery thromboembolism. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):6–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-6-14>

For correspondence: Yuri V. Ovchinnikov — MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), впервые описанная R. Laennec еще в 1819 г., и в XXI веке остается значимой социальной и медицинской проблемой, несмотря на использование современных алгоритмов диагностики, терапевтических и хирургических методов лечения, значительного расширения арсенала используемых лекарственных препаратов [1, 2]. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ТЭЛА занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта [3–5]. Заболеваемость ТЭЛА в общей популяции составляет от 23 до 160 случаев, а в старших возрастных группах — до 500 случаев на 100 000 населения в год [1–3, 6, 7].

Большинство случаев ТЭЛА возникает в стационарах, при этом 50–70% клинически значимых и 70–80% фатальных ТЭЛА приходится на пациентов терапевтического профиля [8]. Летальность среди пациентов без патогенетической терапии составляет более 30%, а при массивной ТЭЛА достигает 75% [9, 11]. При своевременно начатой терапии летальность может быть снижена до 2–8% [2, 9, 12].

Основными целями лечения ТЭЛА являются спасение жизни пациентов посредством восстановления перфузии легких, предотвращение развития хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ) и рецидива ТЭЛА.

В настоящее время лечебная тактика при ТЭЛА определена российскими и международными рекомендациями [1, 2, 7]. Восстановление проходимости легочных артерий осуществляется консервативным (тромболитическая терапия — ТЛТ) или хирургическим методами (хирургическая эмболектomia, катетерная эмболектomia или фрагментация тромба). В большинстве случаев выбор реперфузии остается за тромболитиками. При этом еще в 1988 г. M. Verstrate и соавт. обнаружили, что селективное введение тромболитического препарата не имеет никакого преимущества перед системным тромболизом [13]. Хирургические методы лечения рекомендованы лишь в случае неэффективности ТЛТ или в виде «гибридных» методик [1, 2, 14, 15].

Концепция ТЭЛА высокого риска

К настоящему времени в медицине приняты две классификации ТЭЛА. Классификация Американской ассоциации сердца предполагает следующие виды ТЭЛА:

- массивная — окклюзия тромботическими массами легочного ствола и/или главных легочных артерий (поражение тромботическими массами более 50% легочного артериального русла),
- субмассивная — окклюзия тромботическими массами долевых легочных артерий или многих сегментарных (поражение от 30 до 50% легочного артериального русла) и эмболия мелких ветвей легочных артерий (поражение менее 30% легочного артериального русла) [12, 16].

По классификации Европейского общества кардиологов (ЕОК), основанной на рассчитанном риске смерти (30 дней), выделяют ТЭЛА высокого, промежуточного

(промежуточного высокого и промежуточного низкого) и низкого риска. Состояние высокого риска смерти подтверждается наличием шока или устойчивой артериальной гипотензии, а ТЭЛА низкого риска — при их отсутствии [2]. Кроме оценки риска ранней смерти ТЭЛА, после установления диагноза чрезвычайно важным полагают расчет прогноза заболевания с помощью клинического индекса PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) [2, 17]. Верификация ТЭЛА и объем поражения легочного артериального русла тромботическими массами должны определяться и контролироваться в динамике с использованием мультиспиральной компьютерной томографии — ангиопульмонографии (МСКТ-АПГ) [18].

Зачастую выраженность клинических проявлений заболевания не согласуется с тяжестью поражения сосудистого русла: массивная ТЭЛА не всегда соответствует ТЭЛА высокого риска, а субмассивная — ТЭЛА промежуточного риска. Безусловным остается то, что наиболее высокий уровень летальности (более 15%) характерен для пациентов с массивной ТЭЛА.

Ретроспективный анализ лечения ТЭЛА, по данным S.Z. Goldhaber и соавт. [19], привел к необходимости отказаться в выборе тактики ведения больных от понятия «массивности» ТЭЛА, основанного только на количественном содержании тромботических масс в сосудистом русле легких. Было установлено, что выживаемость при ТЭЛА определяется не столько объемом поражения, сколько резервами сердечно-сосудистой системы и ее способностью компенсировать возникающие гемодинамические расстройства. Основываясь на данных критериях, A. Torbicki и соавт. [20] было предложено понятие ТЭЛА-ассоциированного риска смерти.

Концепция ТЭЛА высокого риска определяет, что верификация окклюзии легочного артериального русла требует проведения таким пациентам срочного восстановления проходимости легочного кровотока медикаментозным и/или хирургическим способом [1, 2, 12, 21].

Медикаментозный тромболизис позволяет в кратчайшее время произвести растворение тромба, он наиболее прост и доступен в использовании [22, 23]. В 1964 г. N. Browse и D. James [24] впервые описали положительные результаты применения тромболизиса стрептокиназой у больных ТЭЛА. Физическое растворение тромба, обтурирующего ветви легочных артерий, приводит к предотвращению развития нарастающей правожелудочковой недостаточности и уменьшению высвобождения различных нейрогуморальных факторов, способствующих усилению легочной гипертензии. Терапевтическое «окно», позволяющее проводить эффективную тромболитическую терапию у больных ТЭЛА, составляет до 14 сут от дебюта заболевания [22].

Международные исследования обнаружили высокую эффективность системной ТЛТ при ТЭЛА: получен выраженный клинический эффект, максимально быстро происходило восстановление кровотока в окклюзированной легочной артерии, уменьшались легочная гипертензия и постнагрузка на ПЖ в первые часы проведения ТЛТ, снижались смертность от ТЭЛА, количество

рецидивов легочной эмболии и необходимость проведения эмболектomie, улучшалось качество жизни вследствие снижения частоты развития ХПЭЛГ, уменьшалась стоимость терапии из-за быстрого и полноценного лечения. Однако эти же исследования показали, что проведение ТЛТ у больных с ТЭЛА по сравнению с пациентами, получавшими нефракционированный гепарин (НФГ), приводит к увеличению количества серьезных кровотечений, которые могли приводить к летальным исходам [25, 26].

Тромболитические препараты в лечении ТЭЛА

Общий механизм действия доступных в настоящее время тромболитических препаратов заключается в конвертировании неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин [27].

Плазмин обладает относительно низкой специфичностью действия и может вызывать деградацию не только фибрина, но также любого другого белка, имеющего аргинин-лизиновую связь, в т.ч. фибриногена. Такое разрушение фибрина и фибриногена под влиянием плазмينا может вызвать системный фибринолиз и серьезные кровотечения, поэтому были предприняты попытки создать тромболитический препарат, который приводил бы только к образованию плазмينا непосредственно на поверхности молекулы фибрина, находящегося в составе сгустка (фибринспецифичный препарат). Плазмин, связанный с фибрином, защищен от действия α_2 -антиплазмина и, следовательно, может разрушать фибрин, входящий в состав тромба.

Процесс растворения тромбов (фибринолиз) активируется двумя путями. Внешний путь активации является основным и запускается активаторами тканевого типа, выделяемыми из сосудистой стенки, тканей и форменных элементов крови; к ним относятся тканевый активатор плазминогена (ТАП) и активатор урокиназного типа. Их интенсивный выброс происходит при острых закупорках сосудов, под действием травм, физических нагрузок, вазоактивных веществ и т.д. Внутренний путь активации плазминогена запускается активным XII фактором в комплексе с высокомолекулярным кининогеном и калликреином [6, 10].

Тромболитические препараты представлены двумя классами: непрямыми активаторами плазминогена — фибриннеспецифические (ФНС) активаторы: стрептокиназа, урокиназа; и прямые (фибринспецифические (ФС)), которые активируют плазминоген непосредственно, — препараты тканевого активатора плазминогена (ТАП): алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза, проурокиназа рекомбинантная [6, 10, 22].

Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, обнажая его активный центр и переводя его в плазмин, обладающий фибринолитическими свойствами [27]. Образование комплексов «стрептокиназа–плазминоген» активирует в равной степени плазминоген, связанный с фибрином (в тромбе), и плазминоген, циркулирующий в крови, что является существенным недостатком препарата. При этом свободный плазмин, образующийся при

внутривенном введении стрептокиназы, инактивируется α_2 -антиплазмином, что приводит к снижению фибринолитического потенциала крови. Стрептокиназа, являясь стрептококковым белком с выраженными антигенными свойствами, может провоцировать аллергические реакции, развивающиеся в 10% случаев, иногда — анафилактический шок. Такие антигенные свойства препарата зачастую требуют дополнительного введения стероидов и не позволяют его использовать повторно [28].

Урокиназа непосредственно превращает плазминоген в плазмин независимо от присутствия фибрина. Важным качеством данного препарата является его хорошая биологическая совместимость, так как он не обладает антигенными свойствами и не вызывает аллергические реакции.

Основным недостатком ФНС-препаратов (стрептокиназы и урокиназы) являются многочисленные осложнения, наиболее опасные из которых — кровотечения. Кроме того, плазминемию, вызванная введением тромболитических препаратов, обуславливает повышение в крови продуктов деградации фибрина, что может стать пусковым фактором для нового тромбообразования. Системно снижается концентрация фибриногена и других факторов свертывания. При введении стрептокиназы возможно усугубление артериальной гипотензии [27].

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) — это молекула, образующаяся в клетках сосудистого эндотелия. Для клинического применения в 1980-е годы ТАП начали производить с помощью рекомбинантных ДНК-технологий (ФС-препарат алтеплаза).

Алтеплаза и ее производные приводят к активации плазминогена, связанного только с фибрином. В связи с этим действие алтеплазы, кроме специфичности к тромбу, не приводит к понижению уровня фибриногена, в отличие от стрептокиназы, что теоретически способствует снижению количества геморрагических осложнений. Помимо этого, отсутствие антигенных свойств позволяет использовать эти препараты неоднократно, в том числе после проведенной ранее терапии стрептокиназой. Период полувыведения препарата составляет 4–8 мин.

Дальнейшая разработка лекарственных средств для ТЛТ была направлена на создание новых препаратов и на изменение функции и фармакокинетических свойств уже существующих тромболитиков. Новые препараты должны иметь более длительный период полувыведения, более высокую ферментативную активность, обладать способностью создания высокой концентрации локально в области тромба, быть резистентными к ингибиторам протеаз в плазме [27].

Тенектеплаза — мутантная форма алтеплазы, наделенная повышенной фибринспецифичностью, увеличенным временем полувыведения (20–24 мин) и устойчивостью к ингибитору активатора плазминогена первого типа (PAI-1) по сравнению с естественным ТАП. Полученные свойства тенектеплазы позволяют применять ее в виде однократного внутривенного болюсного введения [27].

Проурокиназа рекомбинантная (пуролаза) — отечественный тромболитический препарат, разработанный

Российским кардиологическим научно-производственным комплексом Министерства здравоохранения Российской Федерации и научно-производственным предприятием «Техноген» (Россия) в 2000 г. Действующим веществом рекомбинантной проурокиназы является модифицированная молекула нативной проурокиназы, что привело к удлинению периода полувыведения препарата с 9 до 30–42 мин. Данный препарат специфически взаимодействует с фибринсвязанным плазминогеном в зоне тромбообразования, селективно переводя его в активный плазмин, и характеризуется отсутствием антигенных свойств, что также позволяет использовать его неоднократно [29, 30].

Показания для ТЛТ при ТЭЛА

Расчет риска смерти при ТЭЛА является решающим этапом определения стратегии лечения. ТЭЛА высокого риска в первую очередь предполагает наличие шока или системной гипотензии. Именно у больных с шоком впервые была доказана максимальная польза от проведения ТЛТ. Все остальные легочные эмболии рассматривались как немассивные; таким больным ТЛТ не была показана [31].

По данным регистра ICOPER, в подгруппе пациентов, у которых на момент поступления в стационар регистрировалось артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст., 3-месячная летальность составила 52,4% у пациентов, которым проводилась терапия антикоагулянтами, и 46,3% у пациентов, которым проводилась ТЛТ, против 14,7 и 21% в аналогичных подгруппах пациентов с отсутствием гипотензии [19].

Однако более половины пациентов с массивной ТЭЛА не получают ТЛТ вследствие различных противопоказаний [32]. Дополнительный анализ регистра ICOPER показал, что ТЛТ не проводилась у 2/3 больных с массивной ТЭЛА. Назначение ТЛТ и антикоагулянтов оставалось на усмотрение лечащего врача, и в большинстве случаев ТЛТ проводилась только у больных с необратимым кардиогенным шоком [33].

В ходе исследований MAPPET-1 и MAPPET-2 (Management Strategy and Prognosis Investigation of Pulmonary Registry), включавших 1001 больного с ТЭЛА, у которых имелись признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ, 30-дневная летальность у больных с ТЭЛА без шока на фоне терапии антикоагулянтами составила 9,6 и 4,7% — у пациентов, которым проведена ТЛТ [34].

Данные исследования, включавшие пациентов с дисфункцией правых отделов сердца, показали, что при использовании алтеплазы отмечено достоверное снижение внутригоспитальной смертности на 50% и значительное уменьшение количества больных, которые нуждались в повторном тромболизисе. Особенность данного исследования заключалась в том, что была выделена подгруппа пациентов ($n = 719$) с нормальным АД, которым также проводилась ТЛТ [35].

В исследование MAPPET-3 включались только гемодинамически стабильные больные с развитием легоч-

ной гипертензии и дисфункцией правых отделов сердца ($n = 256$), которым проводилась ТЛТ или лечение НФГ. Внутригоспитальная смертность при использовании ТЛТ и НФГ отличалась незначительно (3,4% в группе ТЛТ, 2,2% в группе НФГ). В то же время, оценивая общее количество первичных точек (необходимость другого вида лечения — введение катехоламинов, эндотрахеальная интубация, хирургическое вмешательство, повторная ТЛТ), при использовании ТЛТ значительно уменьшалась необходимость другого вида лечения — в 2,5 раза, а повторного тромболизиса — более чем 3 раза. Данное исследование показало, что с точки зрения улучшения клинической картины гемодинамически стабильных больных ТЭЛА проведение ТЛТ оправданно [31].

Итогом анализа регистров ICOPER, MAPPET, RIETE, EMPEROR стали разработка и внедрение в клиническую практику шкал прогнозирования неблагоприятного исхода, наиболее изученной из которых является шкала PESI [36].

Представленный в 2004 г. метаанализ, выполненный S. Wan и соавт. [37], суммировавшими данные 11 рандомизированных исследований, которые включали 748 больных, показал, что летальность у пациентов с массивной ТЭЛА, сопровождавшейся нарушениями гемодинамики, превышает 30%. Именно у данной группы больных ТЛТ продемонстрировала существенное снижение летальности. У больных с немассивной ТЭЛА и стабильной гемодинамикой значимых различий в количестве смертельных исходов и рецидивов ТЭЛА между группами, получавшими ТЛТ или терапию антикоагулянтами, не выявлено.

В отношении больных с массивной ТЭЛА и стабильной гемодинамикой преимущество ТЛТ с точки зрения снижения смертности длительное время оставалось неясным [26]. Доля таких больных ТЭЛА достигает 40%. Как правило, это пациенты молодого возраста без какой-либо патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Даже если они не погибают от ТЭЛА, без ТЛТ у них происходит формирование тяжелой ХПЭЛГ, которая может привести к смерти в течение 3–5 лет [10]. По данным W. Kasper и соавт. [38], летальность при таком поражении легочного русла составляет от 8 до 13%, частота развития тяжелой ХПЭЛГ повышается в 3 раза и значительно снижается выживаемость в течение 5 лет.

В ряде случаев у пациентов этой группы регистрируется повышение маркеров миокардиального повреждения (в первую очередь сердечных тропонинов), что при наличии дисфункции правых камер сердца ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и служит в пользу проведения ТЛТ у этих пациентов [31, 39, 40].

Результаты проведенного G. Meuer и соавт. (2014) исследования PEITO, включившего более 1000 больных с ТЭЛА, имевших повышение уровня кардиоспецифических маркеров и дисфункцию ПЖ при отсутствии шока и гипотонии, существенно дополнили имеющиеся данные, что нашло отражение в обновленных рекомендациях (ЕОК), посвященных проблеме ТЭЛА [2, 41, 42]. ТЛТ тенектеплазой привела к снижению частоты деком-

пенсации гемодинамики в течение ближайших 7 дней с 5 до 1,6%. Однако было зарегистрировано пятикратное (а у лиц старше 75 лет — двадцатикратное) увеличение частоты крупных кровотечений в течение того же периода времени. При этом расхождения кривых выживаемости больных в группах ТЛТ и НФГ не произошло при длительном (до нескольких лет) сроке наблюдения [42].

Данные результаты были подтверждены в метаанализе, объединившем около 2000 больных из группы среднего риска [43]. Проведение ТЛТ позволило предотвратить одну смерть на 65 процедур, однако при этом выявлено примерно четыре случая крупных кровотечений, включая внутричерепные.

Таким образом, в настоящее время применение ТЛТ у пациентов с ТЭЛА высокого риска считается показанным в следующих клинических случаях:

- 1) остановка работы сердца, требующая реанимации, вследствие ТЭЛА;
- 2) доказательства наличия или прогрессирующего течения циркуляторной и респираторной недостаточности — обструктивный шок в любых его фазах (гипотония менее 90 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорах для поддержания САД более 90 мм рт. ст. при условии отсутствия дефицита объема в сочетании с признаками гипоперфузии органов-мишеней) или стойкая гипотония (САД < 90 мм рт. ст. или падение САД на 40 мм рт. ст. от исходного как минимум на 15 минут при условии отсутствия иных причин для гипотонии — новый эпизод аритмии, сепсис, гиповолемия);
- 3) доказательства средней степени тяжести — тяжелой степени дисфункции ПЖ. Доказательства дисфункции ПЖ включают в себя: любые виды гипокинезов ПЖ по ЭхоКГ, признак Макконнелла (локальный гипокинез средней трети ПЖ с нормальной кинетикой верхушки), смещение межжелудочковой перегородки влево, систолическое давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст. или значимое повышение биомаркеров (тропонин выше верхней границы нормы) [2].

M.R. Jaff в 2011 г. [7] рекомендовал еще один критерий, уточняющий степень риска и влияющий на выбор лечебной тактики, — это выраженность дыхательной недостаточности. Последняя определяется по объективным и субъективным признакам, к которым относятся: сатурация кислорода артериальной крови < 95% с индексом Borg > 8 и ментальные нарушения. Индекс Borg — это субъективная оценка больным тяжести дыхательных расстройств: 0 соответствует отсутствию нарушения дыхания, 10 — ощущению смертельного удушья.

Большинство научных обществ едины во мнении, что немедленная реперфузионная терапия с применением ТЛТ показана малой группе больных с массивной ТЭЛА или ТЭЛА высокого риска, у которых отмечаются устойчивая артериальная гипотензия или шок [44]. Ранняя ТЛТ у больных с нестабильной гемодинамикой способствует улучшению выживаемости этих больных, а противопоказания к ее проведению являются в основном относительными [6, 10, 19, 38, 45]. Использование ТЛТ у явно стабильных больных с субмассивной ТЭЛА

или ТЭЛА промежуточного риска не рекомендуется до наступления гемодинамической декомпенсации или коллапса, развивающихся во время терапии НФГ [46]. Необходимо проведение дополнительных исследований для улучшения научного понимания в отношении применения тромболитической терапии у гемодинамически стабильных больных [47].

Сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитиков

Объединенных данных о сравнительной эффективности и безопасности различных тромболитических препаратов на сегодняшний день нет. S.Z. Goldhaber и соавт. [48] в 1988 г. показали преимущество инфузии 100 мг алтеплазы в течение 2 ч по сравнению с 24-часовой инфузией урокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА ($n = 45$): в течение 3 ч достоверно больше лизированы тромботические массы, инфузию урокиназы прекращали досрочно из-за кровотечений (чаще после 18 ч инфузии).

G. Meyer и соавт. [49] в 1992 г. сравнивали инфузию урокиназы в течение 24 ч и введение 100 мг алтеплазы в течение 2 ч ($n = 63$). В первые 2–3 ч значительно больше снизилось давление в легочной артерии в группе алтеплазы. К концу первых суток разницы по снижению давления в легочной артерии в обеих группах не отмечено, также сходными оказались результаты по существенным кровотечениям.

N. Meneveau и соавт. [50] в 1997 г. сравнили результаты лечения пациентов с массивной ТЭЛА при введении 100 мг алтеплазы в течение 2 ч и инфузии стрептокиназы в течение 12 ч ($n = 50$). Эффект на алтеплазе был более быстрый, через 12 ч существенной разницы в гемодинамике на уровне правых отделов сердца не отмечено, через 24–48 ч отмечено одинаковое уменьшение тромботических масс, существенной разницы по кровотечениям в обеих группах не отмечалось.

Эти же авторы (N. Meneveau и соавт., 1998) оценили результаты лечения пациентов с массивной ТЭЛА при введении 100 мг алтеплазы в течение 2 ч и инфузии стрептокиназы в течение 2 ч ($n = 66$). Через 1 ч выявлено уменьшение легочного сопротивления, более выраженное на фоне введения алтеплазы, после 2 ч инфузии отличий не отмечено, разницы в исходах в обеих группах в течение года не отмечено [51].

Наличие множественных геморрагических осложнений в виде больших кровотечений стимулировало к созданию нескольких схем введения тромболитиков. M. Levine и соавт. [52] предложили болюсное введение алтеплазы при массивной ТЭЛА, доказав высокую эффективность тромболитика при ускоренном введении по сравнению с гепаринотерапией. Однако исследования J.E. Dalen и соавт. [53] (1997) не выявили преимуществ ТАП перед урокиназой в лечении ТЭЛА.

Работы S.Z. Goldhaber и соавт. (1994) ($n = 87$) и H. Sors и соавт. (1994) ($n = 53$), сравнивающие болюсное и двух-часовое введение алтеплазы, не выявили существенной разницы по эффективности каждой из схем, при этом не было получено преимуществ редуцированных доз ал-

теплазы (50 мг) в снижении больших и внутрисердечных кровотечений [54, 55].

Первое рандомизированное исследование, сравнивающее НФГ с алтеплазой у нормотензивных больных с подтвержденной острой ТЭЛА ($n = 256$) и дисфункцией ПЖ или легочной гипертензией, выявило, что при ТЛТ снижалась частота случаев, требующих усиления терапии (с 24,6 до 10,2 %; $p = 0,004$) без увеличения летальности [56]. По результатам данного исследования сделан вывод о том, что ТЛТ может быть предпочтительнее у стабильных пациентов с острой субмассивной тромбоэмболией легочной артерии по сравнению с терапией антикоагулянтами у пациентов с низким риском геморрагических осложнений [56].

Наличие наибольшей доказательной базы в итоге утвердило алтеплазу в лидирующей строчке международных рекомендаций по лечению ТЭЛА [57].

Первое рандомизированное исследование с применением тенектеплазы у больных ТЭЛА с признаками дисфункции правого желудочка показало, что однократное введение тенектеплазы приводило к достоверному улучшению функции ПЖ [58]. Исследования тенектеплазы против алтеплазы при массивной ТЭЛА показали аналогичные результаты в плане влияния на гемодинамические параметры [59].

В последующие годы большой объем работы проводился при тестировании тенектеплазы в сравнении с НФГ у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска [60, 61]. В настоящее время эти агенты одобрены для использования в терапии ТЭЛА [2].

Пути повышения безопасности ТЛТ

ТЛТ является небезопасной процедурой и не всегда благополучно проходит даже у «соматически неотяженных» больных с минимальным риском кровотечения [62].

Основным осложнением при проведении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА является развитие различных по локализации и интенсивности кровотечений, в первую очередь так называемых «больших» кровотечений (кровотечения, требующие проведения гемотрансфузии и/или хирургического пособия) и внутрисердечных кровотечений (наиболее грозное проявление — геморрагический инсульт (ГИ), являющийся следствием реактивной посттромботической гипокоагуляции), приводящие в абсолютном большинстве случаев к инвалидизации или смерти больного [63].

По данным регистра ICOPER, в котором анализировались общемировые данные, частота ГИ составила 3,0% [19].

При метаанализе 9 исследований, в которых оценивалась безопасность применения ТЛТ и лечения только антикоагулянтами, выявлено соотношение «больших» кровотечений 12,9:8,6% [64]. Геморрагические осложнения происходят с частотой от 2,5 до 30% и выше. Меньшая частота «больших» кровотечений встречается при использовании ФНС-препаратов — 0,3–14,3%, в то время как при применении ФС-препаратов она составляет 2,2–26,7% [64].

Большинство кровотечений после ТЛТ возникают из мест пункций вен и полученных ранее микротравм (мягкие ткани, десны и др.). Такие кровотечения, как правило, не требуют дополнительного лечения и никак не влияют на тактику ведения больного и на прогноз [62].

P. Stein и соавт. [63], проанализировав истории болезни 2 237 600 пациентов с ТЭЛА, находившихся на лечении с 1998 г. по 2008 г. в США, установили, что частота ГИ среди больных, которым проводилась ТЛТ, составила 0,9%. Распространенность ГИ была меньше у лиц моложе 65 лет и без заболеваний почек — 0,5%; у более пожилых больных и при наличии заболеваний почек — 1,4%. Авторы констатировали, что причина ГИ у больных с ТЭЛА, которые получают ТЛТ, является многофакторной и связана с коморбидностью и возрастом [63].

В другом метаанализе, проведенном T. Capstick и соавт. [65], выявлено сходство показателей летальности при проведении ТЛТ различными препаратами, но структура смертности при этом различалась. При лечении ФС-препаратами летальность от ТЭЛА была несколько ниже, но встречалось больше фатальных кровотечений и рецидивов ТЭЛА, чем при использовании ФНС-препаратов, что нивелирует эффективность тромболизиса этой группой тромболитиков.

При попытке найти наиболее значимые предикторы безопасности ТЛТ статистически значимым критерием признан только возраст больного старше 65 лет с максимальной частотой ГИ у больных старше 75 лет. Таким образом, основными факторами риска геморрагических осложнений являются возраст, черная раса, женский пол, перенесенный инсульт, низкий вес (менее 65 кг для женщин и 80 кг для мужчин), прием непрямых антикоагулянтов или коагулопатии с МНО > 4,0, применение ТАП (по сравнению со стрептокиназой) [63].

Исследования с использованием сниженных («промежуточных») доз алтеплазы с целью попытки снижения геморрагических осложнений не показали достаточного эффекта от проведенной ТЛТ. Лечение половинной дозой ассоциировалось с более высокой частотой интенсификации терапии, обусловленной в основном необходимостью применения повторного тромболизиса или катетерной фрагментации тромба [66]. В связи с этим уменьшение дозы препарата не рекомендовано даже при высоком риске геморрагических осложнений [67–69].

Заключение

В настоящее время общепризнанной стратегией снижения риска геморрагических осложнений является стандартизация доз тромболитика и использование периферического венозного метода введения (вместо катетернонаправленного тромболизиса), неинвазивных методик обследования (ЭхоКГ, МСКТ-АПГ) [43].

Получено достаточно данных, показывающих эффективность алтеплазы и других фибринспецифичных препаратов перед стрептокиназой, при этом отечественный препарат проурокиназа рекомбинантная не уступает по своей эффективности алтеплазе [70].

Своевременный диагноз, точная стратификация риска и адекватное использование реперфузионных методов, единый подход к ведению таких пациентов являются решающими мероприятиями, обеспечивающими ранний максимально возможный благоприятный исход у больных с ТЭЛА высокого или промежуточного высокого риска.

В связи с этим алгоритм принятия решения по выбору реперфузии при ТЭЛА должен включать мультидисциплинарный подход, что эффективно реализуется в многопрофильном стационаре, имеющем круглосуточную кардиологическую службу, сердечно-сосудистую хирургию и анестезиологию-реанимацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*. 2015;9(4/2):4–46. [Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Russian clinical recommendations on diagnosis, treatment, prevention of venous thromboembolic complications. *Flebology*. 2015;9(4/2):4–46. (in Russian)]
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Martinez C., Cohen A.T., Bamber L., Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb. Haemost.* 2014;112(2):255–263.
- Wong P., Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. 2012;27(2–11).
- Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):5–13. [Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and Risk Factors of Noncommunicable Diseases in Russia: Features, Dynamics, Prognosis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):5–13. (in Russian)]
- Бокарев И.Н. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. 2-е изд. Москва: МИА, 2013. 512 с. [Bokarev I.N. Venous thromboembolism and pulmonary embolism / I.N. Bokarev, L.V. Popova. 2nd ed. Moscow: MIA, 2013. 512 s. (in Russian)]
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–1830.
- Alikhan R., Peters F., Wilmott R., Cohen A.T. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J. Clin. Pathol.* 2004;57:1254–1257.
- Turetz M., Sideris A.T., Friedman O.A. et al. Epidemiology, pathophysiology, and natural history of pulmonary embolism. *Semin. Intervent. Radiol.* 2018;35(2):92–98.
- Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г. и др. Тромбоз легочной артерии. *Кардиология: национальное руководство*. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015;34:712–722. [Kirienko A.I., Andriyashkin V.V., Leontiev S.G. et al. Pulmonary embolism. *Cardiology: national guidance*. Edited by E.V. Shlyakhto. 2nd, re-2 and additional. M.: GEOTAR-Media, 2015;34:712–722. (in Russian)]
- Злочевский П.М. Тромбоз легочной артерии. М.: Медицина, 1978:128. [Zlochevsky P.M. Thromboembolism of the pulmonary artery. M.: Medicine, 1978:128 s. (in Russian)]
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788–1830.
- Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;77:353–360.
- Jaber W.A., Fong P.P., Weisz G. et al. Acute pulmonary embolism: with an emphasis on an interventional approach. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(8):991–1002.
- Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. и др. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии. *Архив внутренней медицины*. 2018;5:346–360. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V. et al. The role of interventional methods in the treatment of acute pulmonary embolism. *Archive of Internal Medicine*. 2018;5:346–360. (in Russian)]
- Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2016;3(3):117–125. DOI: 10.15441/ceem.16.146.
- Jiménez D., Aujesky D., Moores L. et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(15):1383–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.199
- De Gregorio M.A., Guirola J.A., Lahuerta C. et al. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J. Radiol.* 2017;9(7):295–303.
- Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386–1389.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008;29:2276–2315.
- Хубулава Г.Г., Садовой С.В., Гаврилов Е.К. Современные тенденции в хирургическом лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019;178(6):66–70. [Khubulava G.G., Sadovaya S.V., Gavrilov E.K. Contemporary trends in surgical treatment of massive pulmonary embolism (literature review). *Herald of surgery named after I.I. Grekov*. 2019;178(6):66–70. (in Russian)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-6-66-70>
- Murphy E., Lababidi A., Reddy R. et al. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism. *Cureus*. 2018;10(6):e2814. DOI: 10.7759/cureus.2814
- Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2018;7(2):134–143. [Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.E., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism: effect on pulmonary perfusion (part 2). *The magazine by N.V. Sklifosovsky Emergency Medical Care*. 2018;7(2):134–143. (in Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143
- Browne N.L., James D.C. Streptokinase and pulmonary embolism. *Lancet*. 1964;2:1039–1043.
- Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96:882–888.
- Hao Q., Dong B.R., Yue J. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;9. [Electronic resource] URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/DOI:10.1002/14651858.CD004437.pub4/full>
- Leopold J.A., Loscalzo J. Pharmacology of thrombolytic agents. *Thrombosis and Hemorrhage*. J. Loscalzo, A.I. Shafer. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:949–977.

28. Toquero J., Silva L. Allergic reaction to streptokinase. *Revista española de cardiología*. 2001;54(10):1225.
29. Труханова И.Г. Опыт применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у больных острым коронарным синдромом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;3:60–65. [Trukhanova I.G. Experience of the application of prourokinase recombinant at the pre-hospital stage in patients with acute coronary syndrome. *Clinical pharmacology and therapy*. 2010;3:60–65. (in Russian)]
30. Караськов А.М., Карпенко А.А., Чернявский А.М. и др. *Тромболитическая терапия тромбоэмболии легочных артерий рекомбинантным активатором плазминогена урокиназного типа Пулолазой: медицинская технология: ФС № 2011/104 от 12.05.2011*. Новосибирск, 2010:16. [Karaskov A.M., Karpenko A.A., Chernyavsky A.M. et al. *Thrombolytic therapy of pulmonary embolism pulmonary artery recombinant activator plasminogen lessonsonazo type Purolaza: medical technology: FS № 2011/104 of 12.05.2011*. Novosibirsk, 2010:16. (in Russian)]
31. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(15):1143–50.
32. Virk H.U.H., Chatterjee S., Sardar P. et al. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: evidence, patient selection, and protocols for management. *Interv. Cardiol. Clin.* 2018;7(1):71–80. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.08.001.
33. Kucher N., Goldhaber S.Z. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112:28–32.
34. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96:882–888.
35. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(15):1143–1150.
36. Righini M., Roy P.M., Meyer G. et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9(10):2115–2117.
37. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744–749.
38. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism: results of a multicenter registry (MAPPET). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30:1165–1171.
39. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(10):1037–1052.
40. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110(6):744–749.
41. Becattini C., Agnelli G., Lankeit M. et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):780–6. DOI: 10.1183/13993003.00024-2016
42. Meyer G., Vicaute E., Danays T. et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1402–11. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097
43. Chatterjee S., Chakraborty A., Weinberg I. et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(23):2414–2421. DOI: 10.1001/jama.2014.5990
44. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
45. Newman D.H., Greenwalk I., Callaway C.W. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents. *Ann. Emerg. Med.* 2000;35(5):472–80.
46. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
47. Miranda C.H. Use of thrombolytic agents in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: things are not as simple as you might think. *J. Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20180297. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180297
48. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988;2(8606):293–298.
49. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19:239–245.
50. Meneveau N., Schiele F., Vuilleminot A. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur. Heart J.* 1997;18:1141–1148.
51. Meneveau N., Schiele F., Metz D. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31:1057–1063.
52. Levine M., Hirsh J., Weitz J. et al. A randomised trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990;98:1473–1479.
53. Dalen J.E., Alpert J.S., Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch. Intern. Med.* 1997;157:2250–2256.
54. Goldhaber S.Z., Agnelli G., Levine M.N. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: an international multicenter randomized trial. *Chest*. 1994;106:718–724.
55. Sors H., Pacouret G., Azarian R. et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *Chest*. 1994;106:712–717.
56. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(15):1143–1150.
57. Smithburger P.L., Campbell S., Kane-Gill S.L. Alteplase treatment of acute pulmonary embolism in the intensive care unit. *Crit. Care Nurse*. 2013;33(2):17–27.
58. Kline J.A., Hernandez-Nino J., Jones A.E. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2007;23(2):101–105.
59. Tebbe U., Graf A., Kamke W. et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am. Heart J.* 2009;138(1):39–44.
60. Meyer G., Vicaute E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1402–1411.
61. Kline J.A., Nordenholz K.E., Courtney D.M. et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(4):459–468.
62. Леонтьев С.Г., Миронов А.В., Устинов Ф.С. Осложнения тромболитической терапии массивной тромбоэмболии легочных артерий. *Флебология*. 2013;1:55–61. [Leontiev S.G., Mironov A.V., Ustinov F.S. Complications of thrombolytic therapy of massive pulmonary embolism. *Flebology*. 2013;1:55–61. (in Russian)]
63. Stein P.D., Matta F., Steinberger D., Keyes D. Intracerebral Hemorrhage with Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism. *Am. J. Med.* 2012;125(1):50–56.
64. Agnelli G., Becattini C. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:2537–2541.
65. Capstick T., Henry M.T. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2005;26:864–874.
66. Kiser T.H., Burnham E.L., Clark B. et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit. Care Med.* 2018;46(10):1617–1625. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003288
67. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017;38(1):56–65. DOI: 10.1055/s-0036-1597560
68. Jin Q., Luo Q., Zhao Z. et al. Half-dose versus full-dose alteplase therapy in pulmonary embolism: does half dose really lose? *Crit. Care Med.* 2018;46(12):e1223–e1224. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003384

69. Halaby R., Giri J. Keep it simple? Half-dose systemic thrombolysis or catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism. *Vasc. Med.* 2019;5:1358863X18824653. DOI: 10.1177/1358863X18824653
70. Овчинников Ю.В., Зеленов М.В. Массивная тромбоэмболия легочной артерии: безопасность тромболитической терапии

различными тромболитиками. *Военно-медицинский журнал.* 2017;3:37–50. [Ovchinnikov I.V., Zelenov M.V. Massive pulmonary embolism: safety of thrombolytic therapy by various thrombolytics. *Military Medical Journal.* 2017;3:37–50. (in Russian)]

Поступила 08.11.2020

Мельников А.П.^{1,2}, Кашук М.Г.¹, Ахвледiani К.Н.¹, Бокарев И.Н.²

ТРОМБОФИЛИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

²Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов
им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Частота тромбоземболических осложнений, связанных с тромбофилией, очень высока, поэтому обнаружение мутаций тромбофилии в группе пациенток высокого риска важно для профилактики заболеваемости, смертности и акушерских потерь. Проблемой тромбофилии занимаются врачи разных специальностей: лабораторные сотрудники, генетики, сосудистые хирурги, гематологи, неврологи, кардиологи и акушеры-гинекологи. При этом пациенты, имеющие спонтанные тромбозы без видимой причины, наблюдаются годами без должного обследования на тромбофилию. Учитывая, что беременность является состоянием, связанным с высокой вероятностью ретромбозов, целесообразно определять причину и тактику ведения и лечения беременных в максимально ранние сроки беременности.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбозы, акушерские потери.

Для цитирования: Мельников А.П., Кашук М.Г., Ахвледiani К.Н., Бокарев И.Н. Тромбофилия в акушерской практике. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20>

Для корреспонденции: Кашук Марина Геннадьевна — аспирант ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; e-mail: marina.kaschchuk@yandex.ru

Информация об авторах

Мельников А.П. (Melnikov A.P.), <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Кашук М.Г. (Kashchuk M.G.), <https://orcid.org/0000-0003-2679-3734>

Ахвледiani К.Н. (Akhvlediani K.N.), <http://orcid.org/0000-0003-0776-8980>

Бокарев И.Н. (Bokarev I.N.), <http://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Melnikov A.P.^{1,2}, Kashchuk M.G.¹, Ahvlediani K.N.¹, Bokarev I.N.²

THROMBOPHILIA IN OBSTETRIC PRACTICE

¹The State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

²Russian Association on Thrombosis, Haemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

The rate of thromboembolic complications associated with thrombophilia is very high; therefore the detection of thrombophilia mutations in the high-risk group of patients is important for the prevention of morbidity, mortality and obstetric losses. The problem of thrombophilia is dealt with by doctors of various specialties: laboratory staff, geneticists, vascular surgeons, hematologists, neurologists, cardiologists and obstetricians-gynecologists. At the same time, patients with spontaneous thrombosis are followed-up for years without proper examination for thrombophilia. Considering that pregnancy is a condition associated with a high probability of re-thrombosis, it is advisable to determine the cause and tactics of management and treatment of pregnant women as early as possible during the period of pregnancy.

Key words: thrombophilia, thromboses, obstetric losses.

For citation: Melnikov A.P., Kashchuk M.G., Ahvlediani K.N., Bokarev I.N. Thrombophilia in obstetric practice. *Klinicheskaya medicina*. 2021;99(1):15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20>

For correspondence: Kashchuk Marina Gennadievna — graduate student of GBUZ MO “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”; e-mail: marina.kaschchuk@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.06.2020

В современном акушерстве актуальной проблемой является всевозрастающая доля экстрагенитальной патологии у беременных, а как следствие — увеличение частоты акушерских осложнений. Открытие учения о тромбофилии является важным достижением современной медицинской науки. Нередко специалистами неверно трактуется понятие «тромбофилия», ставится неверный диагноз. Необходимо различать понятия «тромбофилия» (с указанием локусов) и «сочетанная тромбофилия» (с указанием локусов). Описывают характеристики тромбофилии: врожденная, наследствен-

ная. Некоторые авторы применяют такое определение тромбофилии, как полиморфизм генов гемостаза низкого тромбогенного риска. Мы полагаем, что главным отличием тромбофилии от полиморфизма генов является наличие клинической симптоматики у части пациенток с дефектами факторов гемокоагуляции.

Правильному пониманию тромбофилии также препятствует гетерогенность терминов в разных странах. В Европе термин «тромбофилия» описывает лабораторную основу нарушения гемокоагуляции. В Америке это понятие характеризует пациентов со спонтанными ве-

нозными тромбозами или тромботическими осложнениями в молодом возрасте. По мнению авторов публикации, тромбофилия — это врожденное состояние организма человека, возникающее вследствие генетических дефектов и характеризующееся сочетанием активации свертывания крови и снижением возможностей противотромботической защиты, что приводит в клинической практике к увеличению частоты тромбозов и акушерских осложнений [1]. В результате многочисленных отечественных и зарубежных исследований доказано, что тромбофилия связана с неблагоприятными акушерскими исходами, перинатальными потерями и высоким риском тромбоэмболических осложнений. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) во время беременности определяется с частотой 1 на 1000 родов [2], ВТЭ возникают в 4,5 раза чаще у беременных женщин по сравнению с небеременными [3].

Первым исследователем, определившим причину тромботических осложнений в семье норвежских рыбаков, был О. Egeberg, открывший в 1965 г. у них дефицит антитромбина III [4]. Норвежский исследователь обнаружил у группы пациентов резкое снижение уровня антитромбина III, который обеспечивает 75% всей антикоагулянтной активности. Антикоагулянтное действие антитромбина III многократно возрастает в присутствии гепарина. В популяции частота встречаемости дефицита антитромбина III составляет 0,02% [5].

Следующими белками-антикоагулянтами, повреждениями которых реализовывалось тромбофилическое состояние, стали протеин С и протеин S [6]. В 1981 г. J. Griffin обнаружил, что дефект протеина С, который относится к витамин К-зависимым белкам и участвует в инактивации факторов Va и VIIIa, активации фибринолиза путем связывания ингибиторов активаторов плазминогена, а также приводит к нарушению рецепторной структуры тромбоцитов и фактора X, способствует развитию тромбозов. Гомозиготный вариант дефекта данного белка приводит к гибели младенцев уже в первые дни жизни, и даже внутриутробно.

В 1984 г. Ch. Esmon, P. Comp описали у нескольких пациентов с тромбозами дефект протеина S. Синтез этого белка также зависит от витамина K, а его гомозиготные формы несовместимы с жизнью. Дефицит протеина S встречается примерно у 1 из 500 человек [7]. По данным A. Parand и соавт., имеется прямая корреляция между дефицитом протеина S и привычным выкидышем, который происходит достоверно чаще у пациенток с дефицитом данного белка [8]. Не рекомендуется ориентироваться на уровень протеина S у женщин во время беременности, так как его снижение у беременных является физиологическим.

По данным N. Folkeringa и соавт., тромбофилия связана с повышенным риском потери плода [9]. Исходя из нашего клинического опыта показатели антитромбина III менее 75%, протеина С менее 63%, протеина S менее 55% являются опасными для здоровья матери и будущего ребенка.

Одним из широко изучаемых факторов в формировании тромботических осложнений является антифос-

фолипидный синдром (АФС). Существует мнение, что АФС носит приобретенный характер, однако нам представляется, что АФС является врожденной патологией. Это связано с тем, что последовательность аминокислот первого домена β_2 -гликопротеина I наследственно предопределена и проявляется не сразу [10]. Участок аминокислотной последовательности, ответственный за тромбофилию, находится в месте Valine²⁴⁷/Leicin, эта мутация и способствует формированию антител к β_2 -гликопротеину I и развитию АФС. Более 10 лет существуют убедительные данные о врожденной природе АФС, что позволяет считать данное состояние не приобретенной, а наследственной генетической тромбофилией [11].

В настоящее время четко определены критерии АФС согласно Международному консенсусу о классификации АФС [12]. Наличие синдрома АФС можно считать достоверным, если присутствует хотя бы один из клинических критериев и один из лабораторных критериев (см. табл.).

По-видимому, было бы правильным классифицировать лиц с АФС в зависимости от лабораторных показателей на следующие группы:

- 1 — наличие более чем одного критерия;
- 2а — ВАК-одиноким;
- 2б — аКЛ-одиноким;
- 2с — анти- β_2 ГП I-одиноким.

Наличие АФС не должно диагностироваться в тех случаях, когда временной интервал между клиническими и лабораторными проявлениями составляет менее 12 нед. и более 5 лет. Из вышесказанного следует, что диагноз АФС ставится ревматологами, врачами общей практики достаточно часто без должных обоснований;

Критерии антифосфолипидного синдрома

Клинические	1. Сосудистый тромбоз (один или несколько клинических эпизодов артериальных, венозных тромбозов любой локализации). 2. Акушерские потери: одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или после нее, одна или несколько преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии, три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности, исключая анатомические или гормональные нарушения у матери и исключая причины хромосомных нарушений у обоих родителей
Лабораторные	1. Волчаночный антикоагулянт (LA), присутствующий в плазме в двух или более случаях с интервалом не менее 12 недель. 2. Антикардиолипидные антитела (aCL) в сыворотке или плазме, присутствующие в среднем или высоком титре (т.е. > 40 GPL или MPL, или > 99-й перцентиль). 3. Анти-β_2-гликопротеин I-антитела в сыворотке или плазме (в титре > 99-го перцентиль), присутствующее два или более раза с интервалом не менее 12 недель

во время настоящей беременности достоверная постановка диагноза АФС является проблематичной.

В 1993 г. В. Dahlback описал тромбофилию, причиной которой было угнетение антикоагулянтного ответа активированного протеина С, что значительно увеличивало риск тромбоэмболии. Таким образом, был обнаружен феномен АПС-резистентности, который считается фенотипическим проявлением полиморфизма FV Лейден [13]. Расшифровку дефектной молекулы фактора V, которая заключалась в замене аминокислоты аргинина на глутамин в 506-м положении, сделали в Лейдене, заболевание назвали «болезнь фактора V Лейден» [14]. Доказано, что полиморфизм FV Лейден связан с большим риском венозного тромбоза сосудов мозга [15].

В 1996 г. S. Poort и соавт. обнаружили у больных нуклеотидную замену гуанина на аденин в позиции 20210A 11-й хромосомы в гене протромбина [16]. Высокие уровни протромбина в крови способствуют повышенному продуцированию тромбина и к усилению фибринообразования. Мутация имеет аутосомно-доминантный тип наследования, это значит, что данный вариант тромбофилии может возникнуть и у гетерозиготного носителя [17]. Существуют данные, что из-за влияния на плацентарные сосудистые осложнения (например, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) внезапная смерть плода происходит достоверно чаще у носительниц полиморфизма FII G20210A [18]. Частота мутации протромбина 20210A составляет 1–4% в популяции, а встречаемость данной мутации среди пациентов с венозными тромбозами может достигать 20% [19]. По данным U. Isaoglu и соавт. [20], привычные потери беременности связаны с более частой встречаемостью мутаций FII G20210A и FV Лейден у женщин турецкой популяции.

Еще одним вариантом проявления тромбофилии является мутация FII Thr165Met, она кодирует белок протромбин, являющийся одним из главных компонентов свертывающей системы крови. Под действием активированной протромбиназы (FXa), находящейся в комплексе с активированным фактором V (FVa) и ионами кальция, протромбин превращается в тромбин, который в свою очередь стимулирует превращение фибриногена в фибрин с последующим формированием кровяного сгустка. По нашим наблюдениям, пациентки с FII Thr165Met, имеющие акушерские потери в анамнезе, благополучно вынашивают беременность при своевременном назначении антикоагулянтной терапии. В настоящее время значительное влияние мутации в локусе Thr165Met на систему гемостаза, а именно повышение риска тромбозов и осложнений беременности, доказывают клинические случаи отечественных авторов — описание случая рецидивирующей (трижды) тромбоэмболии легочной артерии у планирующей беременность пациентки, имеющей данную мутацию [21].

По данным исследования V. Djordjevic и соавт., при оценке действия полиморфизмов FV Лейден, FII G20210A, МТГФР (метилентетрагидрофолатредуктаза) C677T не найдены достоверные различия в частоте ин-

сульта у носителей полиморфизмов и контрольной группы, но инсульт у детей был достоверно связан с более частой встречаемостью полиморфизма МТГФР C677T, что подразумевает различное влияние этого полиморфизма в этиологии инсультов у детей и взрослых [22].

Следует помнить, что существуют два различных типа генетических дефектов, приводящих к венозному тромбозу.

1. Мутации потери функции белка (loss of function), к ним относятся дефицит антитромбина III, протеина S и протеина C.

2. Мутации с избыточной функцией (gain of function mutation) — FV Лейден, FII Thr165Met, FII G20210A.

Известно, что беременность сопровождается торможением фибринолиза. При избыточном торможении фибринолиза при наличии полиморфизма PAI-I (ингибитора активатора плазминогена) может нарушаться ангио- и васкулогенез. Коррекция такого состояния возможна при назначении антикоагулянтов, которые способствуют регуляции процессов фибринолиза. По данным М.Г. Николаевой и соавт., гетерозиготный полиморфизм PAI-I встречается в 4,5 раза чаще в группе с бесплодием, чем в контрольной [23]. Кроме того, И.А. Зайнуллин и соавт. считают, что риск гестоза ассоциирован с гомозиготным носительством PAI-I 4g/4g [24]. PAI-I, по данным ряда авторов, достоверно чаще встречается у пациенток с повторными ранними акушерскими потерями. Авторы предполагают возможность назначения антикоагулянтов у этого контингента пациенток для улучшения акушерских исходов [25].

Обнаружение связи между уровнем гомоцистеина в крови и частотой тромбозов стало важным этапом в понимании природы тромбообразования. Сначала С. Falcon, Р. Mannucci (1994), а затем М. den Heijer и соавт. (1995) показали, что гипергомоцистеинемия повышает склонность к развитию тромбоза в 2,5 раза [26]. Критическим следует считать уровень гомоцистеина в плазме крови более 15 мкмоль/л [27].

Гомоцистеин способен блокировать кофактор протеина С — тромбомодулин, снижать активность протеинов С и S, активировать факторы прокоагуляции V и VII, угнетать активность антитромбина, индуцировать активность тканевого фактора, блокировать действие тканевого активатора плазминогена, усиливать агрегацию тромбоцитов и рост эндотелиальных клеток, повышать активность фактора фон Виллебранда, снижать концентрацию собственного гепарина. Гипергомоцистеинемия, которая повреждает функционирование митохондрий в организме и ингибирует тромбомодулин, приводит к протромботическому состоянию [28, 29]. М. Marce и соавт. представили доказательства повреждения ангиогенеза при гипергомоцистеинемии, что может быть связано с дефектной плацентацией и диктует необходимость нормализации уровня гомоцистеина перед планированием беременности. Этим объясняется повышенная частота акушерских осложнений при гипергомоцистеинемии [30]. Имеется прямая доказанная связь между повышенным уровнем гомоцистеина и артериальными и венозными тромбо-

зами в клинической практике. Не доказана связь полиморфизма МТГФР C677T и гипергомоцистеинемии; это отдельные состояния, определяющие тромбофилию [27].

По данным Е. Gumus, имеется прямая зависимость повторяющихся акушерских потерь беременности и полиморфизма АСЕ (ангиотензинпревращающий фермент) [31]. Метаанализ большого количества наблюдений показал связь между привычным выкидышем и полиморфизмом АСЕ, особенно его гомозиготной формы [32]. По данным Е. Nakamura и соавт., полиморфизм АСЕ способствует развитию гипотрофии плода по сравнению с нормальным генотипом пациенток [33]. В случае привычного выкидыша исследование на наличие полиморфизма АСЕ и применение антикоагулянтов является целесообразным [34].

При беременности риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 4–10 раз выше, чем у небеременных женщин того же возраста [35]. Риск повышается с началом беременности и становится максимальным в послеродовом периоде [28]. Кроме того, по современным представлениям имеется связь тромбофилии с преэклампсией [36]. Факторами, влияющими на это, являются: гипергомоцистеинемия, высокие титры антифосфолипидных антител (АФЛА), аллель 4G PAI-I, аллель D в АСЕ, мутации FV Лейден и FII G20210A.

По нашим данным, клинические ситуации, требующие производить обследование беременных на наличие тромбофилии, следующие:

- Тромботические осложнения у близких родственников, возникавшие до 50-летнего возраста.
- Тромботические осложнения, возникающие у лиц в ситуациях, когда в основной популяции тромбозов нет (например, беременность, длительные перелеты).
- Пациентки с акушерскими потерями при отсутствии генетических, анатомических, гормональных, инфекционных причин.
- Пациентки, имеющие тромбозы при наличии гормональной терапии.

Обследование включает: FII G20210A, FII Thr165Met, FV Лейден, МТГФР C677T, PAI-I 4G/5G, ACE I/D, MTRR A/G, антитромбин III, протеин С, протеин S, гомоцистеин, обследование на АФС. Роль MTRR в развитии тромбофилии исследуется, при наличии только мутации MTRR диагноз не ставится.

Профилактическое лечение гепарином в случаях имевшихся акушерских потерь в анамнезе необходимо начинать с малых сроков беременности и продолжать его до начала 35-й недели беременности. Известно, что после 34-й недели сосудобразование вне плацентарной площадки не происходит.

Варианты терапии:

- гепарин 5000 ЕД 2 раза в день без лабораторного контроля;
- гепарин 7500 ЕД 2 раза в день без лабораторного контроля (при неэффективности 5000 и массе тела более 100 кг);
- низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе без лабораторного контроля. При этом следует

иметь в виду, что профилактическая доза клексана в 0,2 мл неэффективна.

Профилактическое лечение гепарином при наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе следует также начинать с малых сроков беременности и продолжать до начала 35-й недели беременности:

- гепарин 5000 ЕД или 7500 ЕД 2 раза в день, целесообразно применение индивидуально подобранных доз по данным ротационной тромбоэластометрии, тромбодинамики;
- низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе (контроль через 10–14 дней по показателям анти-FXa-активности — 0,3–0,5 МЕ/мл (уровень профилактических доз антикоагулянтов), либо по показателям АЧТВ).

Профилактическое лечение гепарином при наличии тромбозов во время настоящей беременности:

- гепарин;
- низкомолекулярные гепарины.

Контроль дозировки необходимо осуществлять путем определения активности фактора Ха, в крайнем случае по показателям АЧТВ. Дозировка корректируется по мере прогрессирования беременности.

Частыми ошибками при ведении пациенток с тромбофилией являются:

- лечение пациенток без клинических проявлений тромбофилии (исключение – пациентки с дефицитом антитромбина III);
- назначение антикоагулянтов после 16 недель беременности, когда в основном закончен рост сосудов плаценты;
- лечение пациенток без лабораторного контроля и учета срока беременности;
- отмена терапии в послеродовом периоде у пациенток с тромботическими осложнениями, когда риск тромбозов максимален;
- пролонгирование лечения после 34 недель у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе;
- использование неэффективных методов контроля в лечении антикоагулянтами.

Мы убеждены, что ошибочными методами контроля эффективности гепаринотерапии являются следующие.

1. Определение уровня фибриногена.
2. Определение растворимого комплекса фибриномономера (РКФМ).
3. Определение продуктов деградации фибриногена (ФДП).
4. Определение любых показателей, если кровь взята на пике действия фармакологической дозы препарата, т.е. менее чем через 3,5–5 ч после подкожной инъекции гепарина.

Резюмируя, следует отметить дальнейшие принципы ведения пациенток с тромбофилией.

1. Необходимо дифференцировать тромбофилию и полиморфизм генов, при котором не описаны клинические осложнения. Предлагаемые лабораторные тесты зачастую весьма дорогостоящи и не имеют эффективного клинического применения.

2. Тромбофилия возможна без проявления клинических осложнений (ранее не описанные эпизоды) и с наличием клинических проявлений; в первом случае необходимо тщательное клиническое наблюдение без лечения.

3. В акушерском плане целесообразно дифференцировать тромбофилию, протекающую с акушерскими потерями, и тромбофилию, ассоциируемую с тромботическими осложнениями, поскольку разнятся дозы антикоагулянтов и продолжительность терапии.

4. Возможным клиническим проявлением тромбофилии является преэклампсия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрухин В.А., Мельников А.П., Будыкина Т.С., Ратников А.О. *Возможности лабораторного контроля профилактических доз гепарина в акушерской практике*. Материалы XXI Национального конгресса с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» 11–13 октября 2017 г. в г. Санкт-Петербурге. 2017;43–44. [Petrukhin V.A., Melnikov A.P., Budykina T.S., Ratnikov A.O. *Possibilities of laboratory control of preventive doses of heparin in obstetric practice*. Proceedings of the XXI National Congress with International Participation «Thrombosis, bleeding, and permanent intravascular coagulation» on October 11–13, 2017 in St. Petersburg. 2017;43–44. (in Russian.)]
- Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:691–736.
- Grandone E., Tomaiuolo M., Colaizzo D. et al. Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35:630–43.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516–30. Цитируется по И.Н. Бокарев «Гематология для практического врача». МИА, Москва. 2018:227. [Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516–30. Cited by I.N. Bokarev «Hematology for a practical doctor». MIA, Moscow. 2018:227. (in Russian.)]
- Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum. Genet.* 2001;109:369–84.
- Schwarz H.P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M.A., Griffin J.H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*. 1984;64:1297–1300.
- Rosendaal F.R. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1999;82:610–9.
- Parand A., Zolghadri J., Nezam M., Afrasiabi A., Haghpanah S., Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Iran Red. Crescent Med. J.* 2013;15(12):13708.
- Folkeringa N., Liindert G., Brouwer P. et al. Redaction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antitrombin, proeyin C or protein S deficient women. *Br. J. Haematol.* 2017;136:4:656–61.
- Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Highlights*. 2013;22;5(1):1–7.
- Castro-Marrero J., Balada E., Vilardell-Tarrés M., Ordi-Ros J. Genetic Risk Factors of Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Br. J. Haematol.* 2009;147(3):289–96.
- Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006;4: 295–30.
- James A.H., Tapson V.F., Goldhaber S.Z. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193:216–219.
- Bertina R.M., Koeleman R.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369:64–67.
- Ben Salem-Berabab O., Fekih-Mrissa N., N'siri B., Ben Hamida A., Benammar-Elgaaia A., Gritli N., Mrissa R. Thrombophilic polymorphisms — factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A and MTHFR C677T — in Tunisian patients with cerebral venous thrombosis. *J. Clin. Neurosci.* 2012;19(9):1326–7.
- Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698–3703.
- Никитина И.В., Бойчук А.Н. Возможности прогнозирования невынашивания беременности при многоплодии с помощью оценки генетических предикторов. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;1:76. [Nikitina I.V., Boychuk A.N. The possibilities of predicting miscarriage in multiple pregnancies by evaluating genetic predictors. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;1:76. (in Russian.)]
- Monari F., Alberico S., Avagliano L., Cetin I., Cozzolino S., Gargano G., Marozio L., Mecacci F., Neri I., Tranquilli A.L., Venturini P., Facchinetti F. Relation between maternal thrombophilia and stillbirth according to causes/associated conditions of death. *Early Hum. Dev.* 2012;88(4):251–254.
- Rosendaal F.R., Doggeren C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. Haemost.* 1998;79:706–708.
- Isaoglu U., Ulug P., Delibas I.B., Yilmaz M., Kumtepe Y., Dogan H., Tasdemir S. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2014;41(2):177–181.
- Хамани Н.М. Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):99–104. [Hamani N.M. Features of the management of pregnancy and childbirth in a woman with a homozygous prothrombin mutation (Thr165Met) and a history of recurrent pulmonary embolism while taking hormonal contraception. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2018;12(1):99–104. (in Russian.)]
- Djordjevic V., Stankovic M., Brankovic-Sreckovic V., Rakicevic L., Damjanovic T., Antonijevic N., Radojkovic D. Prothrombotic genetic risk factors in stroke: a possible different role in pediatric and adult patients. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2012;18(6):658–661.
- Николаева М.Г., Григорьева Е.Е., Сердюк Г.В., Момот А.П. *Роль генетических детерминант тромбофилий в реализации репродуктивной функции женщины*. Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 29.09–02.10.2009 г. Москва, 2009:144–145. [Nikolaeva M.G., Grigorieva E.E., Serdyuk G.V., Momot A.P. *The role of genetic determinants of thrombophilia in the realization of a woman's reproductive function*. Materials of the 10th Anniversary Russian Scientific Forum «Mother and Child». 29.09–02.10.2009 Moscow, 2009:144–145. (in Russian.)]
- Зайнуллин И.А., Кулавский В.А., Зайнуллина А.Г., Хустнутдинова Э.К. *Роль генов фибринолитической системы в возникновении гестоза*. Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 29.09–02.10.2009 г. Москва, 2009:69. [Zainullin I.A., Kulavsky V.A., Zainullina A.G., Khustnutdinova E.K. *The role of genes of the fibrinolytic system in the occurrence of gestosis*. Materials of the 10th Anniversary Russian Scientific Forum «Mother and Child». 29.09–02.10.2009 Moscow, 2009:69. (in Russian.)]
- Ivanov P., Komsa-Penkova R., Ivanov I., Konova E., Kovacheva K., Simeonova M., Tanchev S. Plasminogen activator inhibitor type 1 activity in women with unexplained very early recurrent pregnancy loss. *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 2010;49(5):3–8.
- Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:292–299.
- Key N.S., McGlennen R.C. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol. Lab. Med.* 2002;126(11):1367–1375.
- Cueto R., Zhang L., Shan H.M., Huang X., Li X., Li Y.F., Lopez J., Yang W.Y., Lavallee M., Yu C., Ji Y., Yang X., Wang H. Identification of homocysteine-suppressive mitochondrial ETC complex genes and tissue expression profile — Novel hypothesis establishment. *Redox Biol.* 2018;17:70–88.

29. Hakim R.M. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int.* 1993;44(3):484–94.
30. Bosch-Marcé M., Pola R., Wecker A.B., Silver M., Weber A., Luedemann C., Curry C., Murayama T., Kearney M., Yoon Y.S., Malinow M.R., Asahara T., Isner J.M., Losordo D.W. Hyperhomocyst(e)inemia impairs angiogenesis in a murine model of limb ischemia. *Vasc. Med.* 2005Feb;10(1):15–22.
31. Gumus E. The powerful association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Ginek. Pol.* 2018;89(10):573–576.
32. Wang Z., Wang P., Wang X., He X., Wang Z., Xu D., Hu J., Wang B. Significant association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2013;62(9):1227–1238.
33. Nakamura E., Okamoto T., Nagaya K., Hayashi T. Maternal deletion allele of Angiotensin-converting enzyme gene is associated with fetal growth restriction. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2012;15(2):114–7.
34. Chatzidimitriou M., Chatzidimitriou D., Mavridou M., Anetakis C., Chatzopoulou F., Lialiaris T., Mitka S. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Greek women. *Int. J. Lab. Hematol.* 2017;39(6):590–595.
35. Simioni P. Thrombophilia and gestational VTE. *Thrombosis Research.* 2009;123(2):41–44.
36. Aggarwal S., Dimri N., Tandon I., Agarwal S. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms. *J. Obstet. Gynaecol. Research.* 2011; 37(10):1335–1341.

Поступила 29.06.2020

Тишакова В.Э.¹, Ручкин Д.В.², Бондаренко А.В.³

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОКСИМАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

¹Филиал №1 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

³Военный госпиталь Минобороны России, 142110, Подольск, Россия

Проксимальная резекция желудка (ПРЖ) по-прежнему относится к числу сложных и опасных оперативных вмешательств. Во многих ситуациях это единственный способ радикального лечения заболеваний кардиального отдела желудка. После ПРЖ выполняется в основном 5 видов реконструкции пищеварительного тракта: погружной прямой эзофагогастроанастомоз, антирефлюксная интерпозиция сегмента тощей кишки, интерпозиция сегмента тощей кишки по типу еюнального кармана, интерпозиция сегмента тощей кишки по типу двойного тракта и реконструкция с формированием желудкоподобной трубки. В современной литературе много работ, посвященных разработке методик физиологической реконструкции после субтотального и тотального удаления желудка, однако ни один из существующих способов не признан оптимальным. Среди основных показателей, характеризующих эффективность ПРЖ, — частота и тяжесть развития большой группы функциональных расстройств, характеризующихся как «болезни оперированного желудка» или «постгастрорезекционные расстройства», которые в значительной степени ухудшают качество жизни (КЖ) и снижают работоспособность, что обуславливает инвалидизацию оперированных пациентов. Оценка КЖ после операций по поводу болезней кардиального отдела желудка является принципиально важной составляющей мониторинга эффективности лечения и, следовательно, позволяет определить показания к тем или иным вариантам вмешательства. В доступной мировой научной литературе не приводится убедительных данных по оценке КЖ больных после проксимальной резекции по поводу заболеваний кардиального отдела желудка, так как не представлены четкие критерии ее оценки в зависимости от выбранного способа и метода реконструкции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В связи с этим необходимо дальнейшее изучение проксимальной резекции с реконструкцией ЖКТ при хирургических заболеваниях кардиального отдела желудка на основе анализа ближайших и отдаленных результатов, а также качества жизни пациентов, перенесших данные оперативные вмешательства.

Ключевые слова: проксимальная резекция желудка; реконструкция при проксимальной резекции желудка; осложнения проксимальной резекции желудка; качество жизни после проксимальной резекции желудка.

Для цитирования: Тишакова В.Э., Ручкин Д.В., Бондаренко А.В. Ближайшие и отдаленные результаты проксимальной резекции желудка в зависимости от способов восстановления непрерывности пищеварительного тракта. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):21–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-21-29>

Для корреспонденции: Тишакова Виктория Эдуардовна — врач хирург-онколог; e-mail: tishakova21@gmail.com

Tishakova V.E.¹, Ruchkin D.V.², Bondarenko A.V.³

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF PROXIMAL GASTRIC RESECTION DEPENDING ON THE METHODS OF THE DIGESTIVE TRACT CONTINUITY RESTORING

¹Filial 1 Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russia, 107014, Moscow, Russia

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, 117997, Moscow, Russia

³Military Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 142110, Podolsk, Russia

Proximal gastric resection (PGR) is still one of the most difficult and dangerous surgical interventions, and it is the only method of curative treatment of diseases of the cardiac part of the stomach in many cases. 5 types of gastrointestinal reconstruction are mainly performed after PRG: submerged rectal esophagogastric anastomosis, antireflux interposition of the jejunal segment, interposition of the jejunal segment of the jejunal pocket, interposition of the jejunal segment as a double tract and reconstruction with the formation of a gastric tube. Modern literature includes many works devoted to the development of methods of physiological reconstruction after subtotal and total removal of the stomach; however, none of the existing methods is recognized as optimal. Among the main indicators characterizing the effectiveness of PGR are the frequency and severity of the development of a large group of functional disorders, characterized as «diseases of the operated stomach», or «post-gastro-resection disorders», which significantly worsen the quality of life (QOL) and reduce the working capacity, which causes disability of the operated patients. Assessment of QoL after surgery for diseases of the cardiac stomach is a fundamentally important component of monitoring the effectiveness of treatment and, therefore, allows one to determine the indications for certain types of interventions. The available world scientific literature does not provide convincing data on the assessment of QOL in patients after proximal resection for cardiac part of the stomach diseases, since there are no clear criteria for its assessment depending on the chosen methods and methods of reconstruction of gastrointestinal tract (GIT). In this regard, there is a need for further study of proximal resection with reconstruction of the gastrointestinal tract in surgical diseases of the cardiac part of the stomach on the basis of analysis of immediate and long-term results, as well as the quality of life of patients who underwent these surgical interventions.

Key words: proximal resection of the stomach; reconstruction with proximal resection of the stomach; complications of proximal gastric resection; quality of life after proximal gastric resection.

For citation: Tishakova V.E., Ruchkin D.V., Bondarenko A.V. Immediate and long-term results of proximal gastric resection depending on the methods of the digestive tract continuity restoring. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):21–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-21-29>

For correspondence: Tishakova Victoria Eduardovna — doctor-oncologist-surgeon; e-mail: tishakova21@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.11.2020

Проксимальная резекция желудка (ПРЖ) по-прежнему относится к числу сложных и опасных оперативных вмешательств, и во многих ситуациях является единственным способом радикального лечения заболеваний кардиального отдела желудка [1–7].

На протяжении всей более чем 100-летней истории хирургии желудка проблема анастомоза всегда занимала ведущее место. При этом многие авторы отмечали, что судьба анастомоза по-прежнему выступает в роли основного фактора, определяющего не только непосредственный исход вмешательства, но и качество жизни (КЖ) больного в отдаленные сроки [8–17].

В современной литературе много работ, посвященных разработке методик физиологической реконструкции после субтотального и тотального удаления желудка, однако ни один из существующих способов не признан оптимальным [18–21].

Несостоятельность швов пищеводно-желудочных анастомозов, рефлюкс-эзофагит, рубцовый стеноз соустья довольно часто (7,5–60,0% случаев) сопровождают проксимальную резекцию желудка, а существующие методики не всегда надежно предупреждают их возникновение [22–26]. Поэтому разработка такой методики формирования пищеводно-желудочного анастомоза, которая позволит избежать или уменьшить число осложнений раннего и позднего послеоперационного периода, остается актуальной задачей [27–31].

В последние годы интерес к еюногастропластике (ЕГП) значительно возрос, особенно в Японии и Южной Корее. Методики с интерпозицией сегмента тощей кишки применяют как при открытых, так и при лапароскопических операциях, что сопровождается значительным снижением частоты и тяжести болезней оперированного желудка, более высоким качеством жизни пациентов [32–37]. Сегодня в японских рекомендациях по лечению рака желудка наряду с традиционной Roux-en-Y ЕГП прописана как стандарт [38].

Условиям нормальной физиологии пищеварения в наибольшей степени отвечает разработанная в 1955 г. изоперистальтическая еюногастропластика в модификации Merendino–Dillard [39]. Ряд исследователей показал, что реконструкция по К.А. Merendino является лучшим восстановительным вариантом после операции на желудке и пищеводе, особенно когда опухоль кардиоэзофагеального перехода сочетается с рефлюкс-эзофагитом [40, 41]. Сегодня эта реконструкция ЖКТ в отечественной практике выполняется редко и лишь отдельными специалистами при гастрэктомии по поводу злокачественных новообразований желудка [42, 43], повторных

реконструкциях пищеварительного тракта после операций на желудке, в том числе и при рецидиве рака [38, 44–50].

Многочисленные исследования показали, что неудовлетворительные результаты и осложнения хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний желудка далеко не всегда связаны с методиками операций, многие из которых хорошо отработаны и испытаны на практике [28, 51–59]. По мнению авторов, в большей степени прослеживается зависимость от недостатков хирургической техники или неадекватного выбора способа реконструкции ЖКТ, что требует обоснования дифференцированного подхода к выбору реконструктивного этапа операции для обеспечения соответствующей функции ЖКТ и предупреждения так называемых «болезней оперированного желудка».

Среди основных показателей, характеризующих эффективность ПРЖ, — частота и тяжесть развития большой группы функциональных расстройств, характеризующихся как «болезни оперированного желудка», или «постгастрорезекционные расстройства» [60–66], которые в значительной степени ухудшают КЖ и снижают работоспособность, что обуславливает инвалидизацию 3,8–32% оперированных пациентов [67, 68].

Показано, что несостоятельность швов пищеводно-желудочных анастомозов, рефлюкс-эзофагит, рубцовый стеноз соустья, демпинг-синдром и нарушения эвакуации сопровождают проксимальную резекцию желудка, а существующие методики не всегда надежно предупреждают их возникновение [28, 69–81].

До настоящего времени в источниках литературы отсутствуют убедительные (основанные на доказательной медицине) данные, свидетельствующие о превосходстве какого-либо метода реконструкции ЖКТ после ПРЖ.

Чаще всего осложнения проксимальной гастрэктомии (ПГ) возникали после реконструкции ЖКТ по типу погружного «прямого» пищеводно-желудочного анастомоза — в 22,3–48,9% случаев, в то время как после интерпозиции тощей кишки — в 15,6–19,7% [12, 82–90].

В случаях же формирования инвагинационного арефлюксного пищеводно-желудочного анастомоза после ПРЖ, выполненных по поводу рака проксимального отдела (226 пациентов), язвы кардии и субкардии (32 пациента), послеоперационные осложнения отмечались гораздо реже — у 9,8% оперированных, летальность составила 2,7% [91].

Проксимальная резекция с использованием «двустволки» тощей кишки, или «еюнального кармана», сопровождалась минимальным числом послеоперацион-

ных осложнений, хорошим КЖ пациентов в отдаленном послеоперационном периоде [37, 92–95].

По данным других авторов, именно такой метод реконструкции после ПГ, как еюнальный карман (pouch interposition, JPI), является сравнительно легким вмешательством и может не только снизить частоту развития осложнений, но и улучшить КЖ после операции по сравнению с «прямым» пищеводно-желудочным анастомозом или интерпозицией («простой», «одиночной») тощей кишки [33, 96, 97].

Целый ряд исследований показал, что реконструкция по типу интерпозиции тощей кишки по типу двойного тракта (double-tract) имела меньшую частоту послеоперационных осложнений, чем пищеводно-желудочный анастомоз, особенно в плане развития рефлюкс-эзофагита [98–100], а также ассоциировалась с лучшими клиническими исходами в плане выживаемости [101].

Многоцентровое проспективное исследование III фазы (KLASS 05) в Южной Корее, направленное на сравнение ПГ с реконструкцией double-tract и традиционной ПГ [102], а также исследования других авторов выявили наименьшее число осложнений, лучшее качество жизни в отдаленном периоде при использовании реконструкции double-tract [14, 103, 104].

Однако по данным других авторов, после реконструкции с формированием двойного тракта (double tract) ранние осложнения развились у 11,6% пациентов; стеноз и рефлюкс-эзофагит — по 4,7% [105], причем высокой в этой подгруппе оказалась частота развития эвакуаторных расстройств — они наблюдались практически у половины всех оперированных по этой методике пациентов (48,9%).

По данным многочисленных исследователей, реконструкция ЖКТ после ПГ с использованием интерпозиции сегмента тощей кишки (операция Merendino–Dillard) [29, 66, 106–112] сопровождалась высокой частотой послеоперационных осложнений, составившей 18,1%, стеноз анастомозов развивался в 9,6% случаев, нарушения эвакуации — в 19,0%.

Однако другие исследователи не отметили госпитальной летальности и развития «больших» послеоперационных осложнений, а при наблюдении в течение 12 месяцев у всех оперированных пациентов восстанавливались масса тела, уровень гемоглобина и альбумина в крови до исходных уровней при выполнении интерпозиции фрагмента тощей кишки при восстановлении ЖКТ после ПГ [113].

Было проведено сравнительное (пилотное проспективное рандомизированное) исследование методик реконструкции после ПГ с использованием интерпозиции сегмента тощей кишки и интерпозиции еюнального кармана, показавшее, что частота ранних осложнений в группе с интерпозицией сегмента кишки оказалась достоверно выше (31,6%), чем в группе с использованием еюнального кармана (5,3%) ($p = 0,036$) [111].

Реконструкция с формированием желудкоподобной трубки — «tube-like stomach» — сопровождалась развитием ранних послеоперационных осложнений в 9,3% случа-

ев, стенозов — в 15,1%, рефлюкс-эзофагита — 10,7%, эвакуаторных расстройств в работе описано не было [114, 115].

Обзор литературы свидетельствует, что после ПРЖ выполняется в основном 5 видов реконструкции ЖКТ: esophagogastrostomy (погружной прямой эзофагогастроанастомоз), jejunal interposition (антирефлюксная интерпозиция сегмента тощей кишки), jejunal pouch interposition (интерпозиция сегмента тощей кишки по типу еюнального кармана, или мешочная интерпозиция), double-tract jejunal interposition (интерпозиция сегмента тощей кишки по типу двойного тракта) и tube-like stomach esophagogastrostomy (реконструкция с формированием желудкоподобной трубки) [22, 28, 73, 107, 110, 116–128]. Частота послеоперационных осложнений при таких реконструкциях составляет 9,5; 18,1; 7,0; 11,6 и 9,3% соответственно, данные достоверны ($p < 0,05$); объединенные случаи рефлюкс-эзофагита или симптомы рефлюкса для этих реконструкций были в 28,6; 4,5; 12,9; 4,7 и 10,7% соответственно, данные достоверны ($p < 0,05$); частота несостоятельности пищеводно-желудочного или пищеводно-кишечного анастомозов находилась в пределах 24,3; 3,0; 3,7; 1,9; 16,2% соответственно, данные достоверны ($p < 0,05$); рубцовые стриктуры пищеводно-желудочных и пищеводно-кишечных анастомозов после наблюдались у 1,5; 6,5; 4,7; 1,1; 1,3% больных, данные достоверны ($p < 0,05$); демпинг-синдром встречался у 3,1; 3,9; 4,5; 1,7; 3,3% оперированных, данные достоверны ($p < 0,05$).

Ряд авторов по анализу таблиц сопряженности для порядковых и интервальных предикторов — непараметрическому анализу (тест Манна–Уитни) — выявили наличие достоверной статистической связи только с видом формирования анастомоза (X^2 , $p = 0,002$), а результат регрессионного анализа подтвердил значимое влияние вида наложенного анастомоза на развитие осложнения (коэффициент регрессии $B = 2,606$, стандартная ошибка 1,061, статистика Wald 6,030, $p = 0,014$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,177$ по Nagelkerke, правильно предсказанных значений 90,6%) [129].

Поскольку конечной целью хирургического лечения заболеваний кардиального отдела желудка является повышение КЖ в послеоперационном периоде, судить о достоинствах того или иного метода операции необходимо на основании оценки этого показателя [130–132].

Показатели рефлюксного синдрома являются самыми важными для исследования, поскольку отражают эффективность методов реконструкции ЖКТ после обширных операций на желудке и КЖ [133–136].

Необходимо отметить, что оценка КЖ после операций по поводу болезней кардиального отдела желудка является принципиально важной составляющей мониторинга эффективности лечения и, следовательно, позволяет определить показания к тем или иным вариантам вмешательств [137–143].

Несмотря на широкую распространенность такого подхода к изучению отдаленных результатов лечения, данные литературы о применяемых методиках изучения КЖ многообразны (более 400 опросников) [144, 145],

а результаты исследований противоречивы.

Важно отметить, что специальным инструментом оценки КЖ, применяемым при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, является опросник GSRS. Он позволяет количественно оценить выраженность различных гастроэнтерологических симптомов, в том числе и после операций на желудочно-кишечном тракте [146–151].

В доступной мировой научной литературе не приводятся убедительных данных по оценке КЖ пациентов после проксимальной резекции по поводу заболеваний кардиального отдела желудка, так как не представлены четкие критерии ее оценки в зависимости от выбранных способов и методов реконструкции ЖКТ [8, 152–154]. Хотя приводятся данные, что КЖ может быть улучшено при проксимальной гастрэктомии за счет «правильной» (соответствующей) реконструкции пищеварительного тракта [155], а также сохранения функции дистального отдела желудка вместе с пилорическим кольцом [5].

Что же касается изучения КЖ после проксимальной резекции желудка с реконструкцией ЖКТ с помощью изоперистальтической еюногастропластики в модификации Merendino–Dillard, то таких исследований в доступной литературе нам не встретилось.

В связи с изложенным очевидна необходимость дальнейшего изучения проксимальной резекции с гастропластикой по Merendino–Dillard при хирургических заболеваниях кардиального отдела желудка на основе анализа ближайших и отдаленных результатов, а также КЖ пациентов, перенесших данные оперативные вмешательства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(5):5–11. [Maksimov M.O., Tuzikov S.A., Strizhakov G.N., Rodionov E.O. The results of the treatment of proximal gastric cancer depending on the volume of surgical intervention. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(5):5–11. (in Russian)]
- Писарева Л.Ф. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;3:40–43. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A. et al. Stomach cancer in the Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013;3:40–43 (in Russian)]
- Dikken J.L., van de Velde C.J., Coit D.G. et al. Treatment of resectable gastric cancer. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012;5(1):pp.49–69.
- Do Hyun Jung, Sang-Hoon Ahn, Do Joong Park et al. Proximal gastrectomy for gastric cancer. *J. Gastric Cancer*. 2015;15(2):77–86. DOI: 10.5230/jgc.2015.15.2.77.
- Hiki N., Nunobe S., Kubota T., Jiang X. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20(8):2683–92.
- Nozaki I., Hato S., Kobatake T., Ohta K. et al. Long-term Outcome after Proximal Gastrectomy with Jejunal Interposition for Gastric Cancer Compared with Total Gastrectomy. *World J. Surg.* 2013; 37(3):558–64.
- Rosa F., Quero G., Fiorillo C. et al. Total vs proximal gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach: a propensity-score-matched analysis of a multicenter western experience (on behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer — GIRCG). *Gastric Cancer*. 2018;21(5):845–852.
- Дамбаев Г.Ц., Антипов С.А. Клинические результаты хирургического лечения рака желудка с формированием арефлюксного свисающего клапанного пищевода-кишечного. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;9(3):44–48. [Dambaev G.Ts., Antipov S.A. Clinical results of surgical treatment of gastric cancer with the formation of an areflux overhanging valvular esophageal-intestinal. esophageal-gastric anastomosis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2010;9(3):44–48. (in Russian)]
- Лигаи Р.Е. Современные принципы гастроэзофагопластики в реконструктивно-восстановительной хирургии пищевода: автореф. дис. д-ра мед. наук; специальность 14.00.27 хирургия. Место защиты: при Республиканском специализированном центре хирургии имени академика В. Вахидова. Ташкент, 2017:39. [Ligay R.E. Modern principles of gastroesophagoplasty in reconstructive surgery of the esophagus: author of the thesis, Doctor of Medical Sciences; specialty 14.00.27 surgery. Place of defense: at the Republican Specialized Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov. Tashkent, 2017:39 (in Russian)]
- Удова Е.А. Комплексная оценка инвагинационного пищевода-желудочного анастомоза: автореф. дис. канд. мед. наук, специальность 14.00.27 хирургия. Место защиты: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. СПб., 2004:20. [Udova E.A. Comprehensive assessment of invagination esophageal-gastric anastomosis: author. dis. cand. honey. sciences, specialty 14.00.27 surgery. Place of defense: St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. Spb., 2004:20 (in Russian)]
- Arigami T., Uenosono Y., Yanagita S. et al. Clinical application and outcomes of sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8:75607–75616.
- Jung D.H., Ahn S.H., Park D.J., Kim H.H. Proximal gastrectomy for gastric cancer. *J. Gastric Cancer*. 2015;15:77–86.
- Kim S.M., Cho J., Kang D. et al. A Randomized Controlled Trial of Vagus Nerve-preserving Distal Gastrectomy Versus Conventional Distal Gastrectomy for Postoperative Quality of Life in Early Stage Gastric Cancer Patients. *Ann. Surg.* 2016;263:1079–1084.
- Lee C.M., Park D.W., Jung D.H. et al. Single-Port Laparoscopic Proximal Gastrectomy with Double Tract Reconstruction for Early Gastric Cancer: Report of a Case. *J. Gastric Cancer*. 2016;16:200–206.
- Park J.Y., Ryu K.W., Eom B.W. et al. Proposal of the surgical options for primary tumor control during sentinel node navigation surgery based on the discrepancy between preoperative and postoperative early gastric cancer diagnoses. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21:1123–1129.
- Park J.Y., Kim Y.W., Ryu K.W. et al. Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer-A multicenter randomized phase III clinical trial (SENORITA trial) protocol. *BMC Cancer*. 2016;16:340.
- Zhao P., Xiao S.M., Tang L.C. et al. Proximal gastrectomy with jejunal interposition and TGRY anastomosis for proximal gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:8268–8273.
- Hackert T., Dovzhanskiy D.I., Tudor S. et al. Distal pouch reconstruction with transverse jejunoplasty after experimental gastrectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2012;397(1):63–67.
- Jangjoo A., Bahar M.M., Aliakbarian M. Uncut Roux-en-y esophago-jejunosomy: A new reconstruction technique after total gastrectomy. *Indian J. Surg.* 2010;72(3):236–239.
- Lee M.S., Ahn S.H., Lee J.H. et al. What is the best reconstruction method after distal gastrectomy for gastric cancer? *Surgical endoscopy*. 2012;26(6):1539–1547.
- Yang Y.S., Chen L.Q., Yan X.X. et al. Preservation versus Non-preservation of the Duodenal Passage Following Total Gastrectomy: A Systematic Review. *J. Gastrointestinal Surg.* 2013;17(5):877–886.
- Хатков Е.И., Шишин К.В., Недоложко Т.Ю. и др. Эндоскопическая вакуум-терапия в лечении несостоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта. Первый опыт и обзор литературы. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2016;3:32–41. [Khatkov E.I., Shishin K.V., Nedolyuzhko T.Yu. et al. Endoscopic Vacuum Therapy in the Treatment of Upper Gastrointestinal Anastomoses. First experience and literature review. *Wounds and wound infections. Journal named after prof. B.M. Kostyuchenko*. 2016;3:32–41. (in Russian)]
- Curcic J., Roy S., Schwizer A., Kaufman E. et al. Abnormal structure and function of the esophagogastric junction and proximal

- stomach in gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109(5):658–67.
24. Lazoura O., Zacharoulis D., Triantafyllidis G. et al. Symptoms of gastroesophageal reflux following laparoscopic sleeve gastrectomy are related to the final shape of the sleeve as depicted by radiology. *Obesity Surgery.* 2011;21(3):295–299.
25. Schubert D., Dalicho S., Flohr L. et al. Management of postoperative complications following esophagectomy. *Chirurgie.* 2012; 83(8):712–718.
26. Yamagata Y., Kawashima Y., Yatsuoka T. et al. Surgical approach to cervical esophagogastric anastomoses for postesophagectomy complications. *J. Gastrointestinal Surg.* 2013;17(8):1507–1511.
27. Одишелашвили Г.Д., Сергеев Д.А. Фульлярный эзофагогастроанастомоз при проксимальной резекции желудка. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2007;9(1):58. [Odishelashvili G.D., Sergeev D.A. Case esophagogastric anastomosis for proximal gastric resection. *Journal of scientific articles Health and education in the XXI century.* 2007;9(1):58. (in Russian)]
28. Чайка А.В., Хомяков В.М., Рябов А.Б. Функциональные последствия операций по поводу злокачественных опухолей желудка: профилактика, диагностика и лечение пострезекционных нарушений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):4–17. [Chaika A.V., Khomyakov V.M., Ryabov A.B. Functional consequences of operations for malignant tumors of the stomach: prevention, diagnosis and treatment of post-resection disorders. *Rossiskii Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii.* 2018;28(3):4–17. (in Russian)]
29. Masuzawa T. et al. Comparison of Perioperative and Long-term Outcomes of Total and Proximal Gastrectomy for Early Gastric Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study. *World J. Surg.* 2014;38(5):1100–1106.
30. Minushkin O.N., Maslovskii L.V., Shuleshova A.G., Nazarov N.S. Cycle and maintenance treatments in patients with reflux esophagitis after gastrectomy or gastric resection. *Ter. Arkh.* 2014;86(8):50–5.
31. Poghosyan T. et al. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. *J. Visc. Surg.* 2011;148(5):e327–e335.
32. Ishigami S., Aridome K., Nakajo A. et al. Roux-en-Y reconstruction with stapled distal jejuna pouch after total gastrectomy. *Am. Surg.* 2010;76(5):526–528.
33. Iwata T., Kurita N., Ikemoto T. et al. Evaluation of reconstruction after proximal gastrectomy: prospective comparative study of jejunal interposition and jejunal pouch interposition. *Hepatogastroenterology.* 2005;53(68):301–303.
34. Katai H., Morita S., Saka M. et al. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br. J. Surg.* 2010;97:558–562.
35. Kobayashi M., Araki K., Okamoto K., Okabayashi T., Akimori T., Sugimoto T. Anti-reflux pouch-esophagostomy after proximal gastrectomy with jejunal pouch interposition reconstruction. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(73):116–118.
36. Omori T., Nakajima K., Endo S. et al. Laparoscopically assisted total gastrectomy with jejunal pouch interposition. *Surg. Endosc.* 2006; 20(9):1497–500.
37. Yoo C.H., Sohn B.H., Han W.K. et al. Proximal gastrectomy reconstructed by jejunal pouch interposition for upper third gastric cancer: prospective randomized study. *World Journal of Surgery.* 2005;29(12):1592–1599.
38. Козлов В.А. Повторные реконструкции пищеварительного тракта после операций на желудке: автореф. дис. канд. мед. наук; специальность 14.01.17 хирургия. Место защиты: при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава. М., 2019:22. [Kozlov V.A. Reconstructions of the digestive tract after gastric surgery: author. dissertation. Cand. honey. sciences; specialty 14.01.17 surgery. Place of defense: at the Federal State Budgetary Institution NMIC of surgery named after A.V. Vishnevsky Ministry of Health. M., 2019:22. (in Russian)]
39. Merendino K.A., Dillard D.H. The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction; with special reference to reflux esophagitis, cardiospasm and esophageal varices. *Ann. Surg.* 1955;142(3):486–506.
40. Holscher A.H., Vallbohmer D., Gutschow C., Bollschweiler E. Reflux esophagitis, high-grade neoplasia, and early Barrett's carcinoma-what is the place of the Merendino procedure? *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394:417–424.
41. Obeidat F.W., Reinhold A., Lang A. et al. Esophageal Leiomyomatosis Combined With Intrathoracic Stomach and Gastric Volvulus. *JSLs.* 2009;13:425–429.
42. Ручкин Д.В., Ян Ц. Однорядный эзофагоеюноанастомоз при гастрэктомии и проксимальной резекции желудка по Merendino–Dillard. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии». Томск, 2014: 105–106. [Ruchkin D.V., Qin Yang. Single-row esophagojejunostomosis during gastrectomy and proximal gastrectomy according to Merendino–Dillard. Materials III interregional scientific and practical conference «Actual issues of abdominal surgery and oncology». Tomsk, 2014:105–106. (in Russian)]
43. Ручкин Д.В., Ян Ц. Еюногастропластика как альтернативный способ реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии. *Хирургия.* 2015;9:57–62. [Ruchkin D.V., Yang Ts. Ejunogastroplasty as an alternative method of reconstruction of the digestive tract after gastrectomy. *Surgery.* 2015;9:57–62. (in Russian)]
44. Ручкин Д.В., Козлов В.А. Повторная реконструкция пищеварительного тракта после операций на желудке. Материалы Общероссийского хирургического форума 2018 с международным участием. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.* 2018;1:253–254. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A. Reconstruction of the digestive tract after stomach operations. Materials of the All-Russian Surgical Forum 2018 with international participation. *Almanac of the Institute of Surgery. A.V. Vishnevsky.* 2018;1:253–254. (in Russian)]
45. Ручкин Д.В., Заваруева А.А. Повторные реконструктивные вмешательства после неудачных антирефлюксных операций. Тезисы докладов VII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии». Томск, 2018:81–82. [Ruchkin D.V., Zavarueva A.A. Repeated reconstructive interventions after unsuccessful antireflux operations. Abstracts of the VII interregional scientific and practical conference «Topical issues of abdominal surgery». Tomsk, 2018:81–82. (in Russian)]
46. Ручкин Д.В., Козлов В.А. Повторные реконструкции пищеварительного тракта в хирургии оперированного желудка. Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии». *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2019;1(68):84–85. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A. Reconstructions of the digestive tract in surgery of the operated stomach. Materials of the VII Interregional Scientific and Practical Conference «Topical Issues of Abdominal Surgery». *Reconstructive and plastic surgery issues.* 2019;1(68):84–85. (in Russian)]
47. Ручкин Д.В., Заваруева А.А. Повторные реконструктивные вмешательства после неудачных антирефлюксных операций. Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии». *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2019;1(68):81–81. [Ruchkin D.V., Zavarueva A.A. Repeated reconstructive interventions after unsuccessful antireflux operations. Materials of the VII Interregional Scientific and Practical Conference «Actual Issues of Abdominal Surgery». *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2019;1(68):81–81. (in Russian)]
48. Ручкин Д.В., Козлов В.А., Заваруева А.А. Реконструктивная гастропластика в хирургии болезней оперированного желудка. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2019;XII(1):10–16. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A., Zavarueva A.A. Reconstructive gastropasty in the surgery of diseases of the operated stomach. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery.* 2019;XII(1):10–16. (in Russian)]
49. Ручкин Д.В., Козлов В.А. Реконструктивная хирургия при рецидиве рака желудка. *Онкология им. П.А. Герцена.* 2019;8(5):340–347. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A. Reconstructive surgery for relapse of gastric cancer. *Oncology. P.A. Herzen.* 2019;8(5):340–347. (in Russian)]
50. Ручкин Д.В., Козлов В.А. Сегмент тощей кишки на ножке в реконструктивной хирургии желудка. Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии». *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2019;(68):83–84. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A. Leg segment of the jejunum in reconstructive surgery of the stomach. Materials of the VII Interregional Scientific and Practical Conference «Topical Issues of Abdominal Surgery». *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2019;(68):83–84. (in Russian)]

51. Репин В.Н., Репин М.В., Гудков О.С. и др. Аспекты диагностики и реконструктивно-восстановительной хирургии функциональных нарушений пищеварительной системы. *Пермский медицинский журнал*. 2016;XXXIII(4):33–42. [Repin V.N., Repin M.V., Gudkov O.S. et al. Aspects of diagnostics and reconstructive surgery of functional disorders of the digestive system. *Perm Medical Journal*. 2016;XXXIII(4):33–42. (in Russian)]
52. Тамабаева Л.Ж., Макишев А.К., Сулейменова А.К. Опыт реабилитации больных с постгастрэктомическим и пострезекционным синдромом при раке желудка. *Клиническая медицина Казахстана*. 2012;1(24):94–95. [Tamabaeva L.Zh., Makishev A.K., Suleimenova A.K. Experience in the rehabilitation of patients with postgastrectomy and postresection syndrome in gastric cancer. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2012;1(24):94–95. (in Russian)]
53. Bolton J.S., Conway W.C. Postgastrectomy syndromes. *Surg. Clin. N. Am.* 2011;91:1105.
54. Dikic S., Randjelovic T., Dragojevic S., Bilanovic D. et al. Early dumping syndrome and reflux esophagitis prevention with pouch reconstruction. *J. Surg. Res.* 2012;175(1):56–61.
55. Lee H.J., Park W., Lee H., Lee K.H. et al. Endoscopy-guided balloon dilation of benign anastomotic strictures after radical gastrectomy for gastric cancer. *Gut Liv.* 2014;8(4):394–9.
56. Nakamura M., Nakamori M., Ojima T., Iwahashi M. et al. Randomized clinical trial comparing long-term quality of life for Billroth I versus Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2016;103:337–347.
57. Rice Th.W., Goldblum J.R., Rybicki L.A. et al. Fate of the esophagogastric anastomosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;141(4):875–80.
58. Shibata C., Saijo F., Kakyo M., Kinouchi M. et al. Current status of pylorus-preserving gastrectomy for the treatment of gastric cancer: a questionnaire survey and review of literatures. *World J. Surg.* 2012;36(4):858–63. DOI: 10.1007/s00268-012-1491-6.
59. Wang J.D., Zhu S.Y., Lu Y.J. Anti-reflux anastomosis following esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: impact of duodenogastroesophageal reflux and expression of cyclooxygenase 2 in the remnant esophagus. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20:476–85.
60. Назаров Н.С. Эрозивный рефлюкс-эзофагит у больных после гастрэктомии или резекции желудка — диагностика и лечебные подходы: автореф. дис. канд. мед. наук, специальность 14.01.04. Место защиты: Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. М., 2015:25. [Nazarov N.S. Erosive reflux esophagitis in patients after gastrectomy or gastrectomy — diagnostics and therapeutic approaches: abstract of thesis for Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.04. Place of defense: Educational and Scientific Medical Center of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. M., 2015:25. (in Russian)]
61. Призенцов А.А., Лызинов А.А., Скуратов А.Г., Курек М.Ф., Осипов Б.Б., Сильвестрович В.И. Болезни оперированного желудка. Учеб.-метод. пособие для студентов 5-го и 6-го курсов лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран и 5-го курса медико-диагностического факультета медицинских вузов. Гомель: ГомГМУ, 2017:28. [Prizentsov A.A., Lyzinov A.A., Skuratov A.G., Kurek M.F., Osipov B.B., Sil'vistrovich V.I. Diseases of the operated stomach. Study guide. manual for 5th and 6th year students of the Faculty of General Medicine and the Faculty for the training of specialists for foreign countries and the 5th year of the medical diagnostic faculty of medical universities. Gomel: GomGMU, 2017:28. (in Russian)]
62. Courtney M. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Ed. by Courtney M. et al. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017:2146.
63. Fass R. Alternative therapeutic approaches to chronic proton pump inhibitor treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(4):338–345.
64. Matei D., Dadu R., Prundus R. et al. Alkaline Reflux Esophagitis in Patients with Total Gastrectomy and Roux en Y Esojejunostomy. *J. Gastrointest Liver Dis.* 2010;19(3):247–252.
65. Masuzawa T. et al. Comparison of Perioperative and Long-term Outcomes of Total and Proximal Gastrectomy for Early Gastric Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study. *World J. Surg.* 2014;38;5:1100–1106.
66. Tokunaga M., Shigekazu N.H. et al. Effects of reconstruction methods on a patient's quality of life after a proximal gastrectomy: subjective symptoms evaluation using questionnaire survey. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2009;394;4:637–641.
67. Брехов Е.И., Мизин С.П., Репин И.Г., Мкртумян А.М., Шипова А.А. Опыт использования различных способов реконструкции пищеварительного тракта после обширных резекций желудка и гастрэктомии с точки зрения отдаленных функциональных результатов. *Кремлевская медицина. Медицинский вестник*. 2011;3:125–128. [Brekhov E.I., Mizin S.P., Repin I.G., Mkrtumyan A.M., Shipova A.A. Experience of using various methods of reconstruction of the digestive tract after extensive resection of the stomach and gastrectomy in terms of long-term functional results. *Kremlin Medicine. Medical Bulletin*. 2011;3:125–128. (in Russian)]
68. Брехов Е.И., Мизин С.П., Репин И.Г., Шипова А.А. Обоснование способа восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после резекции желудка. *Хирургия*. 2013;6:8–13. [Brekhov E.I., Mizin S.P., Repin I.G., Shipova A.A. Substantiation of the method of restoring the continuity of the gastrointestinal tract after gastric resection. *Surgery*. 2013;6:8–13. (in Russian)]
69. Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Иванов А.В., Чайка А.В. Пострезекционные патологические состояния и функциональные результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка. Пособие для врачей. М.: МНИОИ им П.А. Герцена, 2014:36. [Vashakmadze L.A., Khomyakov V.M., Ivanov A.V., Chaika A.V. Postresection pathological conditions and functional results of radical surgical treatment of patients with gastric cancer. A guide for doctors. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, 2014:36. (in Russian)]
70. Гончарик И.И., Заря Н.А. Постгастрэктомический синдром. *Военная медицина*. 2017;4:1–5. [Goncharik I.I., Zarya N.A. Postgastrectomy syndrome. *Military medicine*. 2017;4:1–5. (in Russian)]
71. Демин Д.И., Возлюбленный С.И., Тарасевич А.Д., Вьюшков Д.М., Семитуркин Н.Н. Профилактика рефлюкс-эзофагита при гастрэктомии и проксимальной резекции желудка. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2008;4:46. [Demin D.I., Beloved S.I., Tarasevich A.D., Vyushkov D.M., Semiturkin N.N. Prevention of reflux esophagitis in gastrectomy and proximal gastrectomy. *Bulletin of surgical gastroenterology*. 2008;4:46. (in Russian)]
72. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Ефимов Н.П., Аутлев К.М. Проксимальная резекция при заболеваниях кардиального отдела желудка. *Хирургия*. 2001;4:17–21. [Zherlov G.K., Koshel A.P., Efimov N.P., Autlev K.M. Proximal resection in diseases of the cardiac stomach. *Surgery*. 2001;4:17–21. (in Russian)]
73. Илларионова И.Н., Игонин Ю.А. Ранний постгастрорезекционный анастомозит. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(4):86–89. [Illarionova I.N., Igonin Yu.A. Early postgastro-resection anastomosis. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2019;12(4):86–89. (in Russian)]
74. Токмаков И.А., Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А. Комплексное лечение стенозов эзофагогастроанастомозов. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;3:1–11. [Tokmakov I.A., Chikinev Yu.V., Drobzyagin E.A. Complex treatment of esophagogastric anastomoses stenoses. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;3:1–11. (in Russian)]
75. Adachi S., Inagawa S., Enomoto T., Shinozaki E., Oda T., Kawamoto T. Subjective and functional results after total gastrectomy: prospective study for long-term comparison of reconstruction procedures. *Gastric Cancer*. 2003;6(1):24–9.
76. Chen K.N. Managing complications I: leaks, strictures, emptying, reflux, chylothorax. *J. Thorac. Dis.* 2014;6(3):355–363.
77. Gockel I., Pietzka S., Junginger T. Quality of life after subtotal resection and gastrectomy for gastric cancer. *Chirurg*. 2005;76(3):250–7.
78. Huang C.C., Lien H.H., Wang P.C., Yang J.C., Cheng C.Y., Huang C.S. Quality of life in disease-free gastric adenocarcinoma survivors: impacts of clinical stages and reconstructive surgical procedures. *Dig. Surg.* 2007;24(1):59–65.
79. Meyer H.J. Functional results of reconstruction after subtotal or total gastrectomy. *Przegl Lek.* 2000;57(5):7–8.
80. Mochiki E., Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T., Kamimura H., Asao T., Kuwano H. Postoperative functional evaluation of jejunal interposition with or without a pouch after a total gastrectomy for gastric cancer. *Am. J. Surg.* 2004;187(6):728–35.
81. Ninomiya S., Arita T., Sonoda K. et al. Feasibility and functional efficacy of distal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer: a case series. *Int. J. Surg.* 2014;12(1):56–59.
82. Aires Neto T., Fernandes Cavalcante J., Brandão-Neto J. et al. Total gastrectomy with substitution of stomach by jejunal pouch with and without duodenal passage. Study in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2005;1(20):107–112.

83. Cordesmeier S., Lodde S., Zeden K. et al. Prevention of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with antecolic reconstruction, a long jejunal loop, and a jejuno-jejunostomy. *J. Gastrointestinal Surg.* 2014;18(4):662–673.
84. Katai H. et al. Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br. J. Surg.* 2003;90(7):850–853.
85. Katai H., Morita S., Saka M. et al. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br. J. Surg.* 2010;97:558–562.
86. Kumagai K., Shimizu K., Yokoyama N. et al. Questionnaire survey regarding the current status and controversial issues concerning reconstruction after gastrectomy in Japan. *Surgery Today.* 2012;42(5):411–418.
87. Nomura E., Lee S.-W., Kawai M. et al. Functional outcomes by reconstruction technique following laparoscopic proximal gastrectomy for gastric cancer: double tract versus jejunal interposition. *World Journal of Surgical Oncology.* 2014;12(1):20–32.
88. Son M.W., Kim Y.J., Jeong G.A. et al. Long-Term Outcomes of Proximal Gastrectomy versus Total Gastrectomy for Upper-Third Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer.* 2014;14:246–251.
89. Takiguchi N., Takahashi M., Ikeda M. et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer.* 2015;18:407–416.
90. Wen L., Chen X.Z., Wu B. et al. Total vs. proximal gastrectomy for proximal gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:633–640.
91. Демин Д.И., Возлюбленный С.И., Уразов Н.Е. и др. Проксимальная резекция в хирургии желудка. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конф. «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки». *Вестник хир. гастроэнтер.* 2006;1:87. [Demin D.I., Beloved S.I., Urazov N.Ye. et al. Proximal resection in gastric surgery. Collection of theses Vseros. scientific and practical conf. «YaB of a female and a duodenal toxoid». *Bulletin of Hir. Gastroenter.* 2006;1:87. (in Russian)]
92. Hoshikawa T. et al. Proximal gastrectomy and jejunal pouch interposition: Evaluation of postoperative symptoms and gastrointestinal hormone secretion. *Oncol. Rep.* 2001;8(6):1293–1299.
93. Kono K. et al. Improved quality of life with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. *Am. J. Surg.* 2003;185(2):150–154.
94. Takeshita K., Sekita Y., Tani M. Medium- and Long-Term Results of Jejunal Pouch Reconstruction After a Total and Proximal Gastrectomy. *Surg. Today.* 2006;37(9):754–761.
95. Tono C. et al. Ideal Reconstruction after Total Gastrectomy by the Interposition of a Jejunal Pouch Considered by Emptying Time. *World J. Surg.* 2003;27(10):1113–1118.
96. Kameyama H., Nashimoto A., Yabusaki H. et al. Reconstruction after proximal gastrectomy: comparison with single loop jejunal interposition and jejunal pouch interposition. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association).* 2004;65(9):2294–2298.
97. Senmaru N., Morita T., Miyasaka Y. et al. Comparative studies between jejunal interposition and jejunal pouch interposition after proximal gastrectomy. *Japanese J. Gastroenterolog. Surg.* 1999;1(32):2309–2313.
98. Aburatani T., Kojima K., Otsuki S. et al. Double-tract reconstruction after laparoscopic proximal gastrectomy using detachable ENDO-PSD. *Surgical Endoscopy.* 2017;31(11):4848–4856.
99. Ahn S.H., Jung D.H., Son S.Y., Lee C.M., Park D.J., Kim H.H. Laparoscopic double-tract proximal gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013;17(3):562–570.
100. Park J.Y., Park K.B., Kwon O.K., Yu W. Comparison of laparoscopic proximal gastrectomy with double-tract reconstruction and laparoscopic total gastrectomy in terms of nutritional status or quality of life in early gastric cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018;44(12):1963–1970.
101. Ko H.J., Kim K.H., Lee S.H. et al. Can Proximal Gastrectomy with Double-Tract Reconstruction Replace Total Gastrectomy? A Propensity Score Matching Analysis. *J. Gastrointest Surg.* 2019;1(21):271–279.
102. Andrew J., Bueno D., Park Y.-S., Ahn S.-H. et al. Function-Preserving Surgery in Gastric Cancer. *Journal of Minimally Invasive Surgery.* 2018;21(4):141–147.
103. Kim H.I., Han S.U., Yang H.K. et al. Multicenter Prospective Comparative Study of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2016;263:103–109.
104. Kinoshita T., Gotohda N., Kato Y., Takahashi S. et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer in the proximal third of the stomach: a retrospective comparison with open surgery. *Surg. Endosc.* 2013;27:146–153.
105. Ahn S.H., Jung D.H., Son S.Y., Lee C.M., Park D.J., Kim H.H. Laparoscopic double-tract proximal gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2013;17(3):562–570.
106. Kinoshita T., Gotohda N., Kato Y., Takahashi S. et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer in the proximal third of the stomach: a retrospective comparison with open surgery. *Surg. Endosc.* 2013;27:146–153.
107. Nakamura M., Nakamori M., Ojima T., Katsuda M., Iida T. et al. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: An analysis of our 13-year experience. *Surgery.* 2014;156(1):57–63.
108. Nakamura M., Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for gastric cancer in the upper third of the stomach: a review of the literature published from 2000 to 2014. *Surg. Today.* 2016;46(5):517–527.
109. Nozaki I., Hato S., Kobatake T., Ohta K. et al. Long-term Outcome after Proximal Gastrectomy with Jejunal Interposition for Gastric Cancer Compared with Total Gastrectomy. *World J. Surg.* 2013;37(3):558–64.
110. Seshimo A., Miyake K., Amano K. et al. Clinical outcome of esophagogastrectomy after proximal gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(123):616–9.
111. Takagawa R. et al. A Pilot Study Comparing Jejunal Pouch and Jejunal Interposition Reconstruction after Proximal Gastrectomy. *Dig. Surg.* 2010;27(6):502–508.
112. Yabusaki H. Evaluation of jejunal pouch interposition after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(119):2032–6.
113. Tao K., Dong J.H. Phase I Clinical Research of Jejunal Interposition in Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction II/III Proximal Gastrectomy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016;15:1–6.
114. Chen X.F. et al. Gastric Tube Reconstruction Reduces Postoperative Gastroesophageal Reflux in Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57(3):738–745.
115. Hosogi H. et al. Esophagogastric tube reconstruction with stapled pseudofoam in laparoscopic proximal gastrectomy: a novel technique proposed for Siewert type II tumors. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2014;399(4):517–523.
116. Рыбачков В.В., Васин А.Б., Малашенко В.Н., Дубровина Д.Е. Хирургическая тактика при еонозофагеальном рефлюксе после гастрэктомии. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;1(1):1336. [Rybachkov V.V., Vasin A.B., Malashenko V.N., Dubrovina D.E. Surgical tactics for jejunoesophageal reflux after gastrectomy. *Modern problems of science and education.* 2015;1(1):1336. (in Russian)]
117. Токмаков И.А., Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А. Комплексное лечение стенозов эзофагогастроанастомозов. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;3:1–11. [Tokmakov I.A., Chikinev Yu.V., Drobzyagin E.A. Complex treatment of stenoses of esophagogastric anastomoses. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;3:1–11. (in Russian)]
118. Andreou A., Biehl M., Dadras M. et al. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer. *Surgery.* 2016;160(1):191–203.
119. Berg P., McCallum R. Dumping Syndrome: A Review of the Current Concepts of Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61:11.
120. Chen S. et al. Esophagogastrectomy Plus Gastrojejunostomy: A Novel Reconstruction Procedure after Curative Resection for Proximal Gastric Cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2014;18(3):497–504.
121. Kong L. Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6795–6800.
122. Li T.F., Wu G., Han X.W. et al. Application of Y-shaped, coated self-expandable metallic stents for anastomotic stenosis after gastrojejunostomy. *Acta Radiologica.* 2017;58(1):41–45.
123. Lin X.H., Luo J.C. Metabolic syndrome and gastrointestinal-hepatobiliary diseases. *J. Chin. Med. Assoc.* 2017;80:3–4.
124. Lin X.H., Huang K.H., Chuang W.H. et al. The long term effect of metabolic profile and microbiota status in early gastric cancer patients after subtotal gastrectomy. *PLoS One.* 2018;13(11):206–209.
125. Popovici Z. Repeat esophagoplasty for benign strictures: Long-term results. *Dis. Esophag.* 2014;17(1):58.

126. Sakai K., Furukawa T., Kimura O. et al. Comparison of outcomes of anterior wrapping and posterior wrapping in laparoscopic fundoplication. *Japanese Society of Pediatric Surgeons*. 2016;1(52):78–82.
127. Tanizawa Y., Tanabe K., Kawahira H. et al. Specific Features of Dumping Syndrome after Various Types of Gastrectomy as Assessed by a Newly Developed Integrated Questionnaire, the PGSAS-45. *Dig. Surg.* 2016;33:94–103.
128. Wang S., Lin S., Wang H., Yang J., Yu P., Zhao Q., Li M. Reconstruction methods after radical proximal gastrectomy: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(11):101–121.
129. Кавайкин А.Г., Чичеватов Д.А. Несостоятельность швов пищевода анастомоза после внутриплевральной эзофагопластики: прогноз и профилактика. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;1:41–44. [Kavaikin A.G., Chichevatov D.A. Inconsistency of sutures of the esophageal anastomosis after intrapleural esophagoplasty: prognosis and prevention. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik*. 2015;1:41–44. (in Russian)]
130. Дурлештер В.М., Корочанская Н.А., Сердюк А.А., Басенко М.А. Оценка параметров качества жизни у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, до и после перенесенной дуоденопластики. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2013;4:38–42. [Durlshter V.M., Korochanskaya N.A., Serdyuk A.A., Basenko M.A. Assessment of quality of life parameters in patients with duodenal ulcer disease complicated by stenosis before and after undergoing duodenoplasty. *Bulletin of surgical gastroenterology*. 2013;4:38–42 (in Russian)]
131. Кадыров Д.М., Кодиров Ф.Д., Хусенов Б.А., Косимов Х.Ш. Качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до и после хирургического лечения. *Хирургия*. 2009;10:15–19. [Kadyrov D.M., Kodirov F.D., Husenov B.A., Kosimov Kh.Sh. Quality of life of patients with duodenal ulcer before and after surgical treatment. *Surgery*. 2009;10:15–19 (in Russian)]
132. Тамабаева Л.Ж., Макишев А.К., Сулейменова А.К. Опыт реабилитации больных с постгастрэктомическим и пострезекционным синдромом при раке желудка. *Клиническая медицина Казахстана*. 2012;1(24):94–95. [Tamabayeva L.Zh., Makishev A.K., Suleimenova A.K. Experience in the rehabilitation of patients with postgastrectomy and postresection syndrome in gastric cancer. *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2012;1(24):94–95. (in Russian)]
133. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Назаров Н. Курсовое и поддерживающее лечение больных с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии или резекции желудка. *Терапевтический архив*. 2014;8:50–55. [Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Shuleshova A.G., Nazarov N.S. Course and maintenance treatment of patients with reflux esophagitis after gastrectomy or gastrectomy. *Therapeutic archive*. 2014;8:50–55. (in Russian)]
134. Попов А.М., Дамбаев Г.Ц., Скиданенко В.В., Куртсеитов Н.Э., Агаев С.А., Мамонтова Л.С. Новые технологии формирования арефлюксного пищевода-кишечного анастомоза при операции гастрэктомии и пластики желудка по Д. Гофману. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2019;1(68):50–54. [Popov A.M., Dambaev G.Ts., Skidanenko V.V., Kurtseitov N.E., Agaev S.A., Mamontova L.S. New technologies for the formation of areflux esophageal-intestinal anastomosis during gastrectomy and gastric plastic surgery according to D. Gofman. *Questions of reconstructive and plastic surgery*. 2019;1(68):50–54. (in Russian)]
135. Ma F.H., Xue L.Y., Chen Y.T., Li W.K., Li Y., Kang W.Z., Xie Y.B., Zhong Y.X., Xu Q., Tian Y.T. Surgical resection of gastric stump cancer following proximal gastrectomy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019;11(5):416–423.
136. Tokunaga M., Ohya S., Hiki N. et al. Endoscopic evaluation of reflux esophagitis after proximal gastrectomy: Comparison between esophagogastric anastomosis and jejunal interposition. *World J. Surg.* 2008;32(7):1473–1477.
137. Гулов М.К. Исследование качества жизни пациентов — важный инструмент для оценки эффективности методов хирургического лечения осложненной язвенной болезни. *Вестник Авиценны*. 2018;20(2–3):181–189. [Gulov M.K. The study of the quality of life of patients is an important tool for assessing the effectiveness of methods of surgical treatment of complicated peptic ulcer. *Bulletin of Avicenna*. 2018;20(2–3):181–189. (in Russian)]
138. Суковатых Б.С., Гуреев И.И., Новомлинец Ю.П., Григорьев Н.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной перфорацией. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;3:30–6. [Sukovatykh B.S., Gureev I.I., Novomlinets Yu.P., Grigoriev N.N. Long-term results of surgical treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer complicated by perforation. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»*. 2017;3:30–6. (in Russian)]
139. Терехина А.А., Сергеева Ю.С., Демченко Д.Ю. Субъективная оценка качества жизни пациентов после различных типов операций по поводу перфоративной гастродуоденальной язвы. *Научно-практический электронный журнал «Аллея науки»*. 2017;16:8. [Terekhina A.A., Sergeeva Yu.S., Demchenko D.Yu. Subjective assessment of the quality of life of patients after various types of operations for perforated gastroduodenal ulcers. *Scientific and practical electronic journal Alley of Science*. 2017;16:8. (in Russian)]
140. Emous M., Wolffenbuttel B.H., Totte E., van Beek A.P. The short- to mid-term symptom prevalence of dumping syndrome after primary gastric-bypass surgery and its impact on health-related quality of life. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017;13(9):1489–1500.
141. Hosoda K., Yamashita K., Sakuramoto S. et al. Postoperative quality of life after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy compared with laparoscopy-assisted distal gastrectomy: A cross-sectional postal questionnaire survey. *Am. J. Surg.* 2017;213(4):763–770.
142. Kang Y., Wei Y.Z., Xue Y.W. Meta-analysis on comparison of long-term complications and quality of life between two digestive tract reconstruction techniques following total gastrectomy. *Zhonghua Wei Chang Ke Za Zhi*. 2013;16(2):135–139.
143. Rausei S., Mangano A., Galli F. et al. Quality of life after gastrectomy for cancer evaluated via the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires: surgical considerations from the analysis of 103 patients. *Int. J. Surg.* 2013;11(1):104–109.
144. Панибратец Л.С. Оценка качества жизни в хирургии. *Вестник КРСУ*. 2009;9(316):163–166. [Panibratets L.S. Assessment of the quality of life in surgery. *Familiar Bulletin of the KRSU*. 2009;9(316):163–166. (in Russian)]
145. Панибратец Л.С. Возможности улучшения качества жизни больных после гастрэктомии в зависимости от варианта тонкокишечной пластики: автореф. дис. канд. мед. наук, специальность 14.01.17. Место защиты: при Кыргызско-Российском Славянском университете. Бишкек, 2010:24. [Panibratets L.S. Possibilities of improving the quality of life of patients after gastrectomy, depending on the option of small bowel plastics: author. dis. Cand. honey. Sciences, specialty 14.01.17. Place of defense: at the Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, 2010:24. (in Russian)]
146. Бархатов И.В. Применение гастроэнтерологического опросника GSRS в ранней диагностике синдрома хронической абдоминальной ишемии. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(3):406–408. [Barkhatov I.V. Application of the GSRS gastroenterological questionnaire in the early diagnosis of chronic abdominal ischemia syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(3):406–408. (in Russian)]
147. Felce D., Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res. Dev. Disabil.* 1995;16(1):51–74.
148. Kono K., Iizuka H., Sekikawa T., Sugai H., Takahashi A., Fujii H., Matsumoto Y. Improved quality of life with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. *Am. J. Surg.* 2003;185(2):150–154.
149. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res.* 1998;7(1):75–83.
150. Sakitani K., Suzuki N., Ihara S., Hirata Y., Kawazu S., Iwamoto Y., Koike K. Decline in perception of acid regurgitation symptoms from gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus patients. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194466. DOI: 10.1371/journal.pone.0194466.
151. Wiklund I., Bardhan K.D., Muller-Lissner S. et al. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital. J. Gastroenterol Hepatol.* 1998;30:1:19–27.
152. Волков М.Ю. Оценка эффективности хирургического лечения и качества жизни больных кардиоэзофагеальным раком: автореф. дис. канд. мед. наук, специальность 14.01.12. Место защиты: Томский научно-исследовательский институт онко-

- логии. Томск, 2014:24. [Volkov M.Yu. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment and the quality of life of patients with cardioesophageal cancer: author. dis. Cand. honey. sciences, specialty 14.01.12. Place of defense: of the Tomsk Research Institute of Oncology. Tomsk, 2014:24. (in Russian)]
153. Goh Y.M., Gillespie C., Couper G., Paterson-Brown S. Quality of life after total and subtotal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surgeon*. 2015;13(5):267–270.
154. Takiguchi N., Takahashi M., Ikeda M. et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer*. 2015;18(2):407–16. DOI: 10.1007/s10120-014-0377-8. Epub 2014 May 7.
155. Olesinski T. Surgical treatment of gastric cancer: then and now. *J. Oncol*. 2016;66,5:408–414.

Поступила 15.11.2020

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Вахромеева М.Н., Вахрамеева А.Ю., Ульбашев Д.С.

АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Клиника грудной и сердечно-сосудистой хирургии имени Святого Георгия, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, Россия

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности, а также смертности среди взрослого населения как в России, так и во всем мире. Определение функционального состояния миокарда до операции позволяет выбрать верную тактику лечения, метод хирургической коррекции нарушений коронарного русла и прогнозировать исходы. **Цель.** Улучшить методы прогнозирования исходов реваскуляризации путем создания математической модели с учетом количества жизнеспособного миокарда. **Материал и методы.** Обследовано 118 пациентов с диагнозом ИБС, которым в НМХЦ им. Н.И. Пирогова проведена хирургическая коррекция нарушений коронарного кровотока методами прямой и непрямой реваскуляризации. Анализировалась корреляционная зависимость показателей синхро-ОФЭКТ, ЭхоКГ и результатов операции. **Результаты.** Выявлена обратная сильная корреляционная зависимость сократительной способности ЛЖ после операции от дооперационного количества рубцового миокарда, конечного диастолического объема ЛЖ ($p < 0,05$, критерий Спирмена). Прямая корреляционная связь определяется между улучшением ФВ ЛЖ и объемом гибернированного миокарда ($p < 0,05$, критерий Спирмена). Сформулирована модель прогнозирования ФВ после реваскуляризации:

$ФВ_{\text{после реваскуляризации}}(\%) = 70,99126 - 0,10490 \times КДО(мл) + 0,38827 \times \text{гибернированный миокард}(\%) - 0,50137 \times \text{рубцовая ткань}(\%)$.

Заключение. Статистическое моделирование на основе количественной и качественной оценки функционального состояния миокарда у больных ИБС с помощью синхро-ОФЭКТ и ЭхоКГ — актуальный и необходимый путь поиска оптимальных решений в лечении и реабилитации пациентов с ИБС.

Ключевые слова: прогнозирование в кардиохирургии; Юр.Леон; синхро-ОФЭКТ; ЭхоКГ; коронарное шунтирование; неоангиогенез; гибернированный миокард; ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Вахромеева М.Н., Вахрамеева А.Ю., Ульбашев Д.С. Анализ количественных и качественных показателей функции миокарда при планировании и оценке результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):30–35.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-99-1-30-35>

Для корреспонденции: Борщев Глеб Геннадьевич — д-р мед. наук, доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии, кардиохирург отделения сердечно-сосудистой хирургии; e-mail: glebcenter@mail.ru

Информация об авторах

Шевченко Ю.Л. (Shevchenko Yu.L.), <http://orcid.org/0000-0001-7473-7572>Борщев Г.Г. (Borshchev G.G.), <http://orcid.org/0000-0002-8332-7521>Ульбашев Д.С. (Ulbashev D.S.), <http://orcid.org/0000-0003-3288-8414>

Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Vakhromeeva M.N., Vakhrameeva A.Yu., Ulbashev D.S.

ANALYSIS OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE INDICATORS OF MYOCARDIAL FUNCTION FOR PLANNING AND EVALUATION OF THE SURGICAL TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

St. George Clinic of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Russia, 105203, Moscow, Russia

Coronary heart disease (CHD) is the main cause of the occurrence and progression of heart failure, as well as mortality among the adult population, both in Russia and around the world. Determining the functional state of the myocardium before surgery allows one to choose the right treatment strategy, methods of surgical correction of coronary disorders, and predict outcomes.

Aim. The research aims at the improvement of methods for predicting revascularization outcomes by creating a mathematical model depending on the number of viable myocardium. **Material and methods.** We examined 118 patients with a diagnosis of CHD who underwent surgical correction of coronary blood flow disorders with the use of direct and indirect revascularization methods at the Pirogov National Medical Center. We analyzed correlation between gated-SPECT, Echocardiography and operation results. **Results.** An inverse strong correlation has been found between LV contractility after surgery and the preoperative amount of scar myocardium and the end diastolic volume (EDV) LV ($p < 0,05$, Spearman criterion). A direct correlation has been determined between the improvement of EF and the volume of the hibernated myocardium ($p < 0,05$, Spearman criterion). There is a model for predicting EF after revascularization:

$Ejection\ fraction\ (after\ revascularization)(\%) = 70.99126 - 0.10490 \times EDV\ (ml) + 0.38827 \times \text{hibernated myocardium}(\%) - 0,50137 \times \text{scar myocardium}(\%)$.

Conclusion. *Statistical modeling based on quantitative and qualitative assessment of the functional state of the myocardium in patients with CHD with the use of gated-SPECT and Echocardiography is an actual and necessary way to find optimal solutions in the treatment and rehabilitation of patients with CHD.*

Key words: *prediction in cardiac surgery; YurLeon; gated-SPECT; Echo; CABG; neoangiogenesis; hibernation; coronary artery disease.*

For citation: Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Vakhromeeva M.N., Vakhrameeva A.Yu., Ulbashev D.S. Analysis of quantitative and qualitative indicators of myocardial function for planning and evaluation of the surgical treatment results in patients with coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):30–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-99-1-30-35>

For correspondence: Gleb G. Borshchev — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cardiac Surgeon of the Department of Cardiovascular Surgery; e-mail: glebcenter@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received 08.10.2020

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из самых частых патологий в наше время. По данным Федеральной службы государственной статистики, в последнее время сохраняется рост заболеваемости: в 2013 г. количество граждан РФ, которым диагноз был поставлен впервые, составило 4285 человек, в 2018 г. этот показатель увеличился до 4784 пациентов, прирост составил 12%. Лидирующее место среди сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1].

Восстановление функции левого желудочка (ЛЖ) после коррекции нарушений коронарного кровообращения — основная цель лечения, влияющая как на качество жизни пациентов, так и на прогноз заболевания. Оценка состояния миокарда до операции (жизнеспособный, гибернированный или рубец) радионуклидными методами позволяет прогнозировать исходы лечения при восстановлении кровотока в миокарде. Однако до настоящего времени нет точных математических моделей, позволяющих это осуществить.

Материал и методы

Обследовано 118 пациентов с диагнозом ИБС, которым проведена хирургическая реваскуляризация миокарда в НМХЦ им. Н.И. Пирогова: 73 (61,86%) мужчин и 45 (38,14%) женщин в возрасте от 50 до 74 лет. До оперативного вмешательства у пациентов проводилось клиническое обследование с анализом жалоб, данных анамнеза заболевания, объективных методов исследования, получено согласие на включение в исследование и обработку данных. 31 пациенту была проведена транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий. 44 пациентам выполнено коронарное шунтирование (КШ). У 43 пациентов оно дополнено методикой непрямой реваскуляризации миокарда ЮрЛеон (КШ + ЮрЛеон).

До операции методом синхро-ОФЭКТ проводили определение дефектов накопления радиофармпрепарата (РФП) и дифференциальный анализ жизнеспособности сегментов ЛЖ. После реваскуляризации оценивали динамику восстановления перфузии и функции миокарда. Исследование пациентам выполняли по полному стандартному клиническому протоколу. Использовали

РФП ^{99m}Tc -технетрил, который вводили внутривенно в дозах 300 МБк на пике нагрузочного теста и 900 МБк в покое. Регистрацию сцинтиграфических изображений проводили на гибридной установке ОФЭКТ/КТ «Discovery NM CT 670». Проводили синхронизацию перфузионных изображений с ЭКГ по R-зубцу. При наличии противопоказаний к выполнению нагрузочных проб (ФВ ЛЖ менее 35%, значимый стеноз ствола левой коронарной артерии или эквивалент стеноза и т.д.) синхро-ОФЭКТ до операции выполняли только в покое. По данным синхро-ОФЭКТ определяли следующие показатели: rest extent of defect (%) — размер дефекта (в процентах от площади полярной карты ЛЖ); severity of defect — тяжесть дефекта (в стандартных отклонениях от нормальных значений); total perfusion deficit — общий перфузионный дефицит (интегральный показатель); количество гибернированного миокарда (%), определенное при сопоставлении с функциональными картами, на которых оценивали региональное систолическое утолщение — «wall-thickening» (WT) — миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ выполняли на аппарате «General Electric Vivid 7» с использованием трансторакальных датчиков. Исследование проводили до операции; ежедневно при нахождении больного в ОРИТ; 1 раз в 4 суток при пребывании пациента в отделении и перед выпиской. Учитывали следующие показатели: размер и объем левого предсердия (ЛП); размер правого желудочка (ПЖ). Состояние левого желудочка (ЛЖ) оценивали по конечному диастолическому и конечному систолическому объемам (КДО, КСО), ударному объему (УО), конечному диастолическому и конечному систолическому размерам (КДР, КСР), толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Измеряли фракцию выброса (ФВ) по формуле Симпсона. Регистрировали следующие формы локального нарушения сократимости миокарда: гипокинезию и акинезию. Использовали схему сегментарного строения ЛЖ. Анализ включал в себя 6 базальных, 6 средних, 4 апикальных и 1 истинно апикальный сегмент. Сегменты в базальной и средней частях ЛЖ: передний, переднеперегородочный, нижнеперегородочный, нижний, нижнебоковой, переднебоковой. В апикальной части ЛЖ различали 4 сегмента: передний,

перегородочный, нижний и боковой. Отдельно выделен истинно апикальный сегмент.

Для статистического анализа полученных результатов использованы следующие методы: непараметрические критерии Вилкоксона для взаимосвязанных переменных, *метод корреляции Спирмена*. Сила связи оценивалась по величине коэффициента корреляции (r): менее 0,25 — связь слабая, от 0,25 до 0,75 — умеренная, более 0,75 — сильная. При r более 0 — связь прямая, менее 0 — обратная. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для прогнозирования значений выходного параметра в зависимости от значений факторов использовался метод многомерного регрессионного анализа, в результате чего строилась линейная модель — уравнение регрессии: $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_kx_k$, где y — прогнозируемый параметр; $b_0, b_1, b_2, b_3 \dots b_k$ — коэффициенты модели; $x_1, x_2, x_3 \dots x_k$ — возможные значения факторов. Информационную способность модели оценивали по величине коэффициента детерминации (R^2), показывающего степень влияния входящих в модель признаков на дисперсию выходного параметра ($0 < R^2 < 1$). Показатели описательной статистики включали определение следующих величин: число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), количественные результаты записывались в виде $M \pm \delta$.

Результаты

При анализе динамики изменения перфузии миокарда было выявлено, что после реваскуляризации миокарда дефект перфузии (rest extent) уменьшался с $14,33 \pm 13,13\%$ (до операции) до $8,88 \pm 8,40\%$ (после операции) ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). Глобальная систолическая функция сердца при этом увеличилась с $50,94 \pm 10,22$ до $55,08 \pm 8,81$ ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона).

По данным синхро-ОФЭКТ выявлена прямая корреляционная связь между количеством гибернированного миокарда до операции и улучшением сократительной способности ЛЖ после коррекции нарушений коронарного кровотока ($r = 0,56$; $p < 0,05$, критерий Спирмена) (рис. 1, см. на 3-й стр. обложки).

Обратная сильная корреляционная связь обнаружена между количеством рубцового миокарда до операции и изменением функции ЛЖ после операции ($r = -0,71$; $p < 0,05$, критерий Спирмена) (рис. 2, см. на 3-й стр. обложки).

Учитывая дооперационные показатели КДО ЛЖ, определенные с помощью ЭхоКГ, установлена их обратная сильная корреляционная связь с послеоперационной ФВ ЛЖ ($r = -0,70$; $p < 0,05$, критерий Спирмена) (рис. 3, см. на 3-й стр. обложки).

Согласно корреляционному анализу у исследуемых пациентов с ИБС можно прогнозировать улучшение ФВ после полной реваскуляризации, зная количество гибернированного и рубцового миокарда, а также показатели КДО ЛЖ ($p < 0,05$ ANOVA. Коэффициент детерминации (R^2) = 0,70).

Статистическая модель прогнозирования функции ЛЖ в послеоперационный период:

$$\text{ФВ}_{\text{после реваскуляризации}} (\%) = 70,99126 - 0,10490 \times \text{КДО (мл)} + 0,38827 \times \text{гибернированный миокард (\%)} - 0,50137 \times \text{рубцовая ткань (\%)}$$

Клиническое наблюдение

Пациент П., 60 лет, поступил в кардиохирургическое отделение НМХЦ им. Н.И. Пирогова с жалобами на одышку, приступы болей в области сердца давящего характера, возникающие при незначительной физической нагрузке (подъем на 2-й этаж, ходьба на 150 м), купирующиеся в покое. Эпизодически отмечает подъемы АД до 180/100 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что длительно страдает сахарным диабетом 2-го типа. Толерантность к физической нагрузке снижена последние 3 нед. 7–8 июля 2019 г. отмечал эпизод выраженной одышки длительностью несколько часов, сопровождавшийся дискомфортом в левой и правой половине грудной клетки и между лопатками. Данные симптомы возникли в покое. К врачам не обращался. В дальнейшем беспокоила одышка при физической нагрузке, дискомфорт за грудиной не отмечался. Настоящее ухудшение 25.07.2019 г., когда вновь ощутил приступ усиливающейся одышки, менее продолжительный, чем в начале июля, в связи с чем обратился в КДЦ Измайловский. На ЭКГ зарегистрирован подъем ST, отрицательные зубцы T, что послужило поводом для госпитализации. В срочном порядке выполнена коронарография, выявившая стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (ПМЖВ — стеноз в проксимальном сегменте до 90%. ДВ1 — стеноз в среднем отделе до 70%. ДВ2 — стеноз в проксимальном отделе до 65%. ВТК2 — стеноз до 90% в проксимальном отделе. ПКА — стеноз до 75% в проксимальном сегменте).

До и после операции проводилось исследование синхро-ОФЭКТ, ЭхоКГ.

ЭхоКГ от 29.07.2019. КДО: 147, КСО: 89, УО: 60, ФВ ЛЖ 39% (Симпсон). Клапаны уплотнены. МР I ст., ТР 0 ст., АР 0 ст. Дилатация левых камер сердца. Акинез апикальных сегментов, 2/3 МЖП и 2/3 передней стенки, гипокинез средних сегментов боковой и нижней стенки. Признаков легочной гипертензии нет.

Синхро-ОФЭКТ от 31.07.2019. Сцинтиграфические признаки снижения перфузии в покое в области верхушки, передней стенки, передней МЖП (частично верхушечные сегменты), боковой и задней стенок (верхушечные сегменты), соответствующие рубцовым изменениям указанной локализации. Дефект перфузии: 20%. Количество гибернированного миокарда: 12%, рубцового миокарда: 8%. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ — 31%. Признаки снижения регионально-го систолического утолщения в зоне локальной гипоперфузии с более низкими показателями в области верхушечных сегментов задней стенки и прилежащих отделов верхушки ЛЖ (рис. 6А, см. на 3-й стр. обложки).

Учитывая полученные дооперационные данные, проведен расчет прогнозируемого улучшения сократительной способности ЛЖ после реваскуляризации. Согласно нашей статистической модели:

$$\text{ФВ}_{\text{после реваскуляризации}} (\%) = 70,99126 - 0,10490 \times \\ \times 147 \text{ мл} + 0,38827 \times 12\% - 0,50137 \times 8\% = 56\%$$

31.07.2019 выполнена операция: аортокоронарное аутовенозное шунтирование ЗМЖВ, ВТК и ПМЖВ в условиях ИК, нормотермии, холодовой, кровяной кардиopleгии. Операция дополнена методикой ЮрЛеон III (рис. 4, 5, см. на 3-й стр. обложки).

ЭхоКГ от 05.08.2019. КДО 145 мл, КСО 65 мл, УО 80 мл, ФВ 55% (Симпсон). Региональная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез верхушки ЛЖ, гипокинез передней стенки. Клапанный аппарат без значимой патологии. Признаки легочной гипертензии на момент осмотра не выявлены.

Синхро-ОФЭКТ от 08.08.2019. Сцинтиграфические признаки умеренного снижения перфузии в покое в области верхушки, боковой и задней стенок ЛЖ (преимущественно верхушечные сегменты), соответствующие мелкоочаговым рубцовым изменениям указанной локализации. Зона гипоперфузии менее 10%. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ — 55%. Признаки умеренного снижения регионального систолического в области верхушки ЛЖ (рис. 6Б, см. на 3-й стр. обложки).

Общее состояние больного при выписке удовлетворительное.

Обсуждение

Происходящие в сердце ишемические процессы не ограничиваются только рубцовыми изменениями в зоне инфаркта. Помимо миофибробластов постинфарктный участок содержит кардиомиоциты, не функционирующие в данных условиях, но сохраняющие основные компоненты клеточного метаболизма. Эти кардиомиоциты потенциально способны к частичному или даже полному восстановлению функции при улучшении перфузии в данной зоне и находятся в состоянии «спячки» [2].

Для гибернированного миокарда характерны определенные морфологические изменения, которые выявляются при проведении светового или электронного микроскопического исследования. Прежде всего это утрата кардиомиоцитами сократительного материала, уменьшение миофибрилл, заполнение гликогеном пространства, которое занимали миофиламенты, уменьшение саркоплазматического ретикулума, исчезновение Т-тубул, сморщивание ядер клеток, содержащих дисперсный гетерохроматин. Вместе с тем отсутствуют дегенеративные изменения (вакуолизация, отек, набухание митохондрий, разрыв мембран, жировые включения), которые имеют место при ишемическом повреждении. Отмечаются также некоторые особенности метаболизма: содержание АТФ в кардиомиоцитах практически не изменяется, в нормальных пределах сохраняется митохондриальная функция, но миокард более активно поглощает глюкозу, и в нем стимулируется синтез гликогена [3].

Гибернированный миокард отображает процесс продолжительного снижения сократительной функции миокарда в ответ на хроническое уменьшение коронар-

ного кровотока. Хорошо развитое коллатеральное кровоснабжение при окклюзии крупной коронарной артерии, почти нормальный кровоток в покое, но повторяющиеся эпизоды ишемии, индуцированные нагрузкой, — все это приводит к развитию сократительной дисфункции. При несвоевременном восстановлении кровотока итогом может явиться необратимая дегенерация кардиомиоцитов — их гибель с исходом в рубец и последующим формированием аневризмы, сердечной недостаточности и других осложнений [4, 5].

С внедрением и увеличением количества хирургических вмешательств по поводу ИБС уменьшилась летальность, увеличились показатели продолжительности и качества жизни [6, 7].

Однако не во всех случаях после восстановления коронарного кровотока происходит улучшение сократительной функции ЛЖ. Это может быть связано с недостаточной реваскуляризацией миокарда у пациентов с диффузным дистальным поражением коронарного русла и невозможностью шунтирования артерий малого диаметра [8]. До сих пор нет точных данных о сроках восстановления гибернированного миокарда и зависимости от метода реваскуляризации и других факторов. Так, по данным J.J. Вах, зоны гибернации примерно в 30% восстанавливаются в течение 3 мес., в 60% случаев улучшение функции происходит позже — в течение 14 мес. [9].

В настоящее время активно изучаются альтернативные подходы к лечению ИБС с использованием ангиогенных факторов роста, стволовых клеток [10]. Комплексная реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиального неоангиогенеза ЮрЛеон, которая была предложена Ю.Л. Шевченко в 2008 г., приводит к хорошим клиническим результатам в отдаленные периоды: значительному улучшению качества жизни, увеличению сократительной способности миокарда, повышению региональной перфузии миокарда дополнительно в зоне нешунтируемых артерий [11, 12].

Разрабатываются методы интрамиокардиального введения аутологичных стволовых клеток костного мозга (АСККМ) в дополнение к трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР). Данная комбинация приносит значимый положительный эффект, представляется безопасным, целесообразным вмешательством, улучшающим функциональный резерв миокарда. Наиболее богатый опыт применения ТМЛР и стволовых клеток в лечении ИБС накоплен в ННПЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Так, изолированно ТМЛР проведена более чем у 1160 пациентов, комбинация ТМЛР с интрамиокардиальным введением АСККМ в дополнение к аортокоронарному шунтированию в бассейны артерий, «непригодных» для прямой реваскуляризации, — у 72 пациентов, а также изолированно ТМЛР с интрамиокардиальным введением АСККМ — у 21 пациента. Важно отметить, что до сих пор не существует рекомендаций по проведению операции ТМЛР в сочетании с введением АСККМ, а показания к ее выполнению определяются в различных клиниках мира индивидуально [13, 14].

Наличие жизнеспособного миокарда и восстановление кровотока в данной зоне являются ключевым компонентом успешного комплексного лечения пациентов с ИБС, особенно, перенесших инфаркт миокарда. Метаанализ, проведенный К.С. Allman и соавт. в 2002 г., объединил данные 3088 пациентов из 24 различных исследований, при которых гибернированный миокард до операции определяли разными способами: с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ). Продолжительность наблюдения около 2 лет. Анализ результатов продемонстрировал снижение летальности на 79,6% у пациентов с достоверно определенным до операции жизнеспособным миокардом (16% — без хирургического вмешательства, 3,2% — после реваскуляризации, при $p < 0,05$). В группе пациентов, где не проводилось выявление гибернированного миокарда, не было достоверной разницы в летальности при реваскуляризации (7,7%) или медикаментозной терапии (6,2%) [15].

Вот почему определение функционального состояния миокарда является важным условием отбора пациентов перед хирургическим вмешательством и способно улучшить выживаемость после реваскуляризации [16].

Несмотря на то что прогнозирование течения и исхода заболевания или оперативного вмешательства всегда остается довольно условным, настоятельная потребность в нем актуальна до сих пор. Стремление оценить шансы на успех реваскуляризации у каждого конкретного больного оправданно, так как любая кардиохирургическая операция несет в себе реальный риск смертельного исхода, требует огромных экономических затрат [17].

Предложенная в данном исследовании математическая модель позволяет прогнозировать восстановление сократительной функции сердца после коррекции нарушения коронарного кровотока с учетом количества рубцовых изменений, жизнеспособного миокарда, а также конечного диастолического объема ЛЖ.

Заключение

Прогнозирование в кардиохирургии — один из важнейших путей научного подхода к решению многих проблем, связанных с необходимостью операции и ее исходами, что представляется исключительно важным для каждого практикующего хирурга. Путь статистического моделирования в настоящее время позволяет искать оптимальные решения в лечении и реабилитации пациентов с ИБС.

Количественная и качественная оценка состояния миокарда у больных ИБС с помощью синхро-ОФЭКТ и ЭхоКГ до проведения реваскуляризации является единственным объективным критерием для прогнозирования восстановления функции ЛЖ и улучшения качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшенисннов К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевание сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(2):4–12. [Ivanov D.O., Orel V.I., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Lomovceva R.H. Cardiovascular diseases as a cause of death in the Russian Federation: ways to solve the problem. *Medicina i organizaciya zdravooohraneniya. (Medicine and organization of health care)*. 2019;4(2):4–12. (in Russian)]
2. Holley C.T., Long E.K., Lindsey M.E., McFalls E.O., Kelly R.F. Recovery of Hibernating Myocardium: What Is the Role of Surgical Revascularization? *J. Cardiac. Surg.* 2014;30(2):224–231. DOI: 10.1111/jocs.12477
3. Яковлева Л.Н. Особые состояния миокарда при ишемии. *Medicine of Ukraine*. 2018;2(218):43–50. [Yakovleva L.N. Special conditions of the myocardium in ischemia. *Medicine of Ukraine*. 2018;2(218):43–50. (in Russian)]
4. Рустомова Я.К. Актуальные вопросы диагностики жизнеспособного миокарда. *Кардиология*. 2019;59(2):68–78. [Rustamova Ya.K. Topical issues of diagnostics of viable myocardium. *Kardiologiya. (Cardiology)*. 2019;59(2):68–78. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10243
5. Sutton M.G., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981–2988. DOI: 10.1161/01.cir.101.25.2981
6. Yusuf S., Zucker D., Passamani E., Peduzzi P., Takaro T., Fisher L., Chalmers T. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563–570. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91963-1
7. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галютдинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3):34–44. [Akchurin R.S., Shiryaev A.A., Vasil'ev V.P., Galyautdinov D.M., Vlasova E.E. Current trends in coronary surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. (Circulatory pathology and cardiac surgery)*. 2017;21(3):34–44. (in Russian)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-35-34-44
8. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла как компонент комплексного лечения больных ИБС. *Клиническая медицина*. 2018;96(11):10–18. [Shevchenko Yu.L., Simonenko V.B., Borshchev G.G. Extracardiac revascularization of the myocardium in diffuse lesions of the coronary bed, as a component of complex treatment of patients with coronary heart disease. *Klinicheskaya medicina. (Clinical medicine)*. 2018;96(11):10–18. (in Russian)]
9. Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D., Elhendy A., Cornel J.H., Boersma E., Visser C.A. Time Course of Functional Recovery of Stunned and Hibernating Segments After Surgical Revascularization. *Circulation*. 2001;104(12):314–318. DOI: 10.1161/hc37t1.094853
10. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования. *Гены и клетки*. 2019;9(1):10–18. [Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Fomina V.S., Kim K.F. Investigation of vascular endothelial growth factor in patients with coronary heart disease undergoing coronary bypass surgery. *Geny i kletki. (Genes and cells)*. 2019;9(1):10–18. (in Russian)]. DOI: 10.23868/201903009
11. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Экстракардиальная реваскуляризация у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования — существующий фактор кровоснабжения миокарда. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2007;2(2):9–14. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G. Extracardiac revascularization in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery — an existing factor of myocardial blood supply. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. (Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center)*. 2007;2(2):9–14. (in Russian)]
12. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борщев Г.Г., Литвинов А.А. Роль экстра- и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018;13(4):10–18. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G., Borshchev G.G., Litvinov A.A. The role of extra- and intracardiac

- collateral circulation in patients with ischemic heart disease. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. (Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center)*. 2018;13(4):10–18. (in Russian)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.77.39.002
13. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б. Непосредственные результаты операций изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. *Бюллетень НИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2016;17(6):42–52. [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Petrosyan A.D., Shvarc V.A., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B. Immediate results of isolated transmyocardial laser revascularization combined with intramyocardial administration of autologous bone marrow stem cells. *Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. (Bulletin of the Bakulev national research center of the Russian Academy of Sciences)*. 2016;17(6):42–52. (in Russian)]
 14. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Петросян А.Д., Шварц В.А., Донаканян С.А., Биниашвили М.Б., Испирян А.Ю. Отдаленные результаты операций изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток костного мозга. *Бюллетень НИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. [Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Petrosyan A.D., Shvarc V.A., Donakanyan S.A., Biniashvili M.B., Ispiryan A.Yu. Long-term results of isolated transmyocardial laser revascularization combined with intramyocardial administration of autologous bone marrow stem cells. *Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. (Bulletin of the Bakulev national research center of the Russian Academy of Sciences)*. 2019;20(4):334–340. (in Russian)]. DOI: 10.24022/1810-0694-2019-20-4-334-340
 15. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(7):1151–1158. DOI:10.1016/s0735-1097(02)01726-6
 16. Holley C.T., Long E.K., Lindsey M.E., McFalls E.O., Kelly R.F. Recovery of Hibernating Myocardium: What Is the Role of Surgical Revascularization? *J. Cardiac. Surg.* 2014;30(2):224–231. DOI:10.1111/jocs.12477
 17. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В. Прогнозирование в кардиохирургии. СПб.: Питер Паблишинг, 1998. [Shevchenko Yu.L., Shihverdiev N.N., Otochkin A.V. Prognosis in cardiac surgery. SPb.: Piter Publishing; 1998. (in Russian)]

Поступила 08.10.2020

Вржесинская О.А.¹, Кошелева О.В.¹, Коденцова В.М.¹, Бекетова Н.А.¹, Леоненко С.Н.¹,
Пилипенко В.И.¹, Шарафетдинов Х.Х.^{1,2,3}

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНОВ С, А, Е, В₂ И β-КАРОТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Дефицит витаминов в питании служит фактором риска развития различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а заболевания становятся причиной дефицита этих микронутриентов. Данные по фактической обеспеченности витаминами пациентов с заболеваниями ЖКТ необходимы для разработки мер по ее улучшению. **Материал и методы.** Проведено определение витаминов С, А, Е, В₂ и β-каротина в сыворотке крови 29 пациентов (10 мужчин и 19 женщин) 22–80 лет с заболеваниями ЖКТ. Первую группу составили 14 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Во вторую группу вошли остальные пациенты с заболеваниями ЖКТ разной этиологии. **Результаты.** Принципиальных отличий по обеспеченности витаминами С, А, Е, В₂ и β-каротином пациентов с СРК и другими заболеваниями ЖКТ выявлено не было. Характерными чертами витаминного статуса пациентов обеих групп были отсутствие лиц, одновременно оптимально обеспеченных всеми витаминами, и достаточно высокая частота (27,6%) сочетанной недостаточности 3 витаминов и β-каротина (полигиповитаминоз). Лишь у 2 человек в каждой группе было оптимальное содержание витаминов С и Е при оценке с использованием 3 показателей (абсолютная концентрация витаминов С, Е и их молярное соотношение), причем только у троих из них был оптимальный уровень β-каротина. Адекватно обеспечены всеми исследованными витаминами оказались по 4 пациента из каждой группы. Сочетанный дефицит 3 микронутриентов (любых двух витаминов и β-каротина) был обнаружен у двух пациентов; 2 витаминов или какого-либо витамина и β-каротина — у 24,1% обследованных. **Заключение.** Необходима целенаправленная разработка содержащих эффективные дозы витаминных комплексов для пациентов с ЖКТ.

Ключевые слова: витамины; дефицит витаминов; заболевания желудочно-кишечного тракта; полигиповитаминоз; синдром раздраженного кишечника; сыворотка крови.

Для цитирования: Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Леоненко С.Н., Пилипенко В.И., Шарафетдинов Х.Х. Содержание витаминов С, А, Е, В₂ и β-каротина у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Клиническая медицина*. 2020;99(1):36–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-36-42>

Для корреспонденции: Вржесинская Оксана Александровна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФИЦ питания и биотехнологии; e-mail: vr.oksana@yandex.ru

Информация об авторах

Вржесинская О.А. (Vrzheshinskaya O.A.), <http://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

Кошелева О.В. (Kosheleva O.V.), <https://orcid.org/0000-0003-2391-9880>

Коденцова В.М. (Kodentsova V.M.), <http://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

Бекетова Н.А. (Beketova N.A.), <http://orcid.org/0000-0003-2810-2351>

Леоненко С.Н. (Leonenko S.N.), <https://orcid.org/0000-0003-0048-4220>

Пилипенко В.И. (Pilipenko V.I.), <https://orcid.org/0000-0001-5632-1880>

Шарафетдинов Х.Х. (Sharafetdinov Kh.Kh.), <https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

Vrzheshinskaya O.A.¹, Kosheleva O.V.¹, Kodentsova V.M.¹, Beketova N.A.¹, Leonenko S.N.¹,
Pilipenko V.I.¹, Sharafetdinov Kh.Kh.^{1,2,3}

VITAMINS C, A, E, B₂ AND β-CAROTENE STATUS OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL DISEASES

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Deficiency of vitamins is a risk factor for the development of various diseases of the gastrointestinal tract (GIT), and, on the contrary, diseases serve as the cause of the deficiency of these micronutrients. Data on the actual vitamin status of gastrointestinal patients are necessary to develop measures for its improvement. **Material and methods.** The blood serum level of vitamins C, A, E, B₂ and β-carotene in 29 patients (10 men and 19 women) 22–80 years old with gastrointestinal diseases has been determined. The first group consisted of 14 patients with irritable bowel syndrome (IBS). The second group included patients with gastrointestinal diseases of various etiologies. **Results.** There was no significant difference in vitamins C, A, E, B₂ and β-carotene sufficiency in patients with IBS and those with other gastrointestinal diseases. The characteristic features of the vitamin status of patients in both groups were the absence of individuals optimally provided with all vitamins, and a rather high frequency of occurrence (27.6%) of multiple deficiency of 3 vitamins and β-carotene. When the evaluation using 3 indicators at the same time (absolute concentration of vitamins C, E and their molar ratio) was carried out, only two patients in each group were optimally provided with vitamins C and E, and only three of them were optimally provided with β-carotene. Four patients in each group were adequately provided with all the vitamins studied. A combined deficiency of 3 micronutrients (any two vitamins and β-carotene) was found in two patients; combined deficiency of two vitamins or one vitamin and β-carotene was noted in 24.1% of the examined. **Conclusion.** A purposeful development of vitamin complexes with effective doses for gastrointestinal patients is necessary.

Key words: *vitamins; vitamin deficiency; diseases of the gastrointestinal tract; multiple vitamin deficiency; irritable bowel syndrome; blood serum.*

For citation: Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Leonenko S.N., Pilipenko V.I., Sharafetdinov Kh.Kh. Vitamin C, A, E, B₂ and β -carotene status of patients with gastrointestinal diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1): 36–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-36-42>

For correspondence: Vrzhesinskaya Oksana Aleksandrovna — PhD in biology, leading research fellow at the laboratory of vitamins and minerals of the Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; e-mail: vr.oksana@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.11.2020

Проведенные за последние 3 года обследования витаминного статуса жителей России показали, что для значительной части взрослого населения характерна сниженная обеспеченность витаминами D, B₂, каротиноидами, а для лиц, подвергающихся стрессам разной природы, также и витамина E [1, 2]. Имеются единичные работы, характеризующие обеспеченность пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) одновременно несколькими витаминами [3–5].

Спектр болезней пищеварительной системы широк и весьма разнообразен. Болезни органов пищеварения — многофакторные заболевания, при которых недостаток витаминов может быть обусловлен разными причинами. При заболеваниях ЖКТ недостаток витаминов обычно связан с уменьшением их поступления с пищей в результате нарушения ассимиляции при хроническом панкреатите и воспалительных заболеваниях кишечника. Так, низкие концентрации витаминов группы B в сыворотке крови отмечаются при язвенном колите [5], сниженный уровень витамина B₁₂ — при воспалительных заболеваниях кишечника [6]. На модели животных показано, что при панкреатической недостаточности концентрация витаминов A и E в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у здоровых собак [7]. Еще одной причиной развития дефицита витаминов является использование редуцированных щадящих диет с низким содержанием витаминов или включение в рацион пищевых волокон, обладающих сорбционными свойствами по отношению к витаминам.

Оценка фактического питания пациентов с заболеваниями ЖКТ показала, что потребление некоторых витаминов (A, B₂) у них ниже, чем у здоровых лиц [8–10], причем выраженность симптомов синдрома раздраженной кишки (СРК) отрицательно коррелирует с потреблением витамина B₆ [11]. Иногда, как в случае с витамином D, невозможно определить, дефицит этого витамина служит фактором риска развития воспалительных заболеваний кишечника или, наоборот, воспалительные заболевания приводят к развитию дефицита витамина D [12]. Имеются данные об отрицательной связи уровня циркулирующей формы витамина D — 25-гидроксивитамина D в плазме крови с выраженностью симптомов СРК [13]. Кроме того, одним из факторов, ухудшающих обеспеченность витаминами, является прием лекарственных средств, которые могут снижать абсорбцию витаминов и/или влиять на их метаболизм [14]. В последнее время высказываются

предположения, что в развитии СРК определенную роль играют многие факторы, в том числе инфекции, воспаление, прием некоторых лекарственных средств, стресс [15], которые также могут изменять обмен витаминов.

Представлялось целесообразным актуализировать данные по обеспеченности витаминами пациентов с заболеваниями ЖКТ, что необходимо для обоснования и разработки мер по ее улучшению.

Цель работы: оценить обеспеченность витаминами C, A, E, B₂ и β -каротином пациентов с заболеваниями ЖКТ, поступивших на лечение в клинику лечебного питания.

Материал и методы

Одномоментное исследование было выполнено в весенне-летний период в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФИЦ питания и биотехнологии (протокол № 2 от 02.03.2018).

При поступлении на лечение в отделение гастроэнтерологии и гепатологии клиники лечебного питания ФИЦ питания и биотехнологии была проведена оценка обеспеченности витаминами 29 пациентов (10 мужчин и 19 женщин) 22–80 лет ($53,0 \pm 3,0$ года). Средний индекс массы тела составил $25,3 \pm 1,3$ кг/м². Критериями исключения были возраст моложе 20 и старше 80 лет, наличие ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита B или C, гриппа, аллергических заболеваний. Размер выборки предварительно не рассчитывался. От всех участников обследования было получено письменное информированное согласие.

1-ю группу обследованных составили 14 (48,3%) пациентов с СРК (9 женщин и 5 мужчин). Во 2-ю группу вошли 10 женщин и 5 мужчин, из них 7 (24,1%) пациентов с хроническим панкреатитом, 2 (6,9%) — с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 3 (10,3%) — с синдромом оперированного желудка, по 1 (3,4%) — с воспалительными заболеваниями кишечника, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и синдромом короткой кишки.

Для определения витаминов кровь из вены, взятую натощак после ночного голодания, центрифугировали в течение 15 мин при 600 g, затем отбирали аликвоты сыворотки для определения каждого витамина, замораживали и хранили при температуре $-37,4$ °C (определе-

ние аскорбиновой кислоты проводили немедленно после центрифугирования).

Концентрацию витаминов А (ретинола) и Е (α -, γ -токоферол и их сумма), β -каротина определяли с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [16], В₂ (рибофлавина) — флуориметрически с использованием рибофлавинсвязывающего апобелка [17], аскорбиновой кислоты — визуальным титрованием реактивом Тильманса [18].

В качестве критериев обеспеченности исследуемых витаминами традиционно использовали величины, обоснованные в предыдущих исследованиях [19], которые составили для витамина А — 30–80 мкг/дл, суммы токоферолов — 0,8–1,5 мг/дл, рибофлавина — 5–20 нг/мл, аскорбиновой кислоты — 0,4–1,5 мг/дл, β -каротина — более 10 мкг/дл. Лиц с показателями, не достигающими нижней границы нормы, считали недостаточно обеспеченными витамином. Кроме того, были использованы критерии оптимальной обеспеченности витаминами: для α -токоферола концентрация $\geq 1,3$ мг/дл, аскорбиновой кислоты $\geq 0,9$ мг/дл, при молярном соотношении витамин С/витамин Е (С/Е) $> 1,5$, для β -каротина — концентрация ≥ 20 мкг/дл [20], рибофлавина — 10 нг/мл.

Биохимические показатели определяли в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора «Konelab 30i» фирмы «Thermo Clinical Labsystems» (Финляндия).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics для Windows (версия 23, IBM, США). Для характеристики вариационного ряда рассчитывали среднее арифметическое (М), медиану (Ме), стандартную ошибку среднего (m), минимум (min), максимум (max), 25-й и 75-й перцентиль. Определение нормальности распределения осуществляли по Колмогорову–Смирнову. Оценку достоверности различий (p) между группами наблюдения проводили с использованием непараметрических методов сравнения по U-критерию Манна–Уитни для независимых переменных, частоты явления — по критерию

Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Ограничением данного исследования явилось небольшое количество обследованных пациентов в каждой группе и широкий возрастной диапазон, а также неоднородность обследованных по нозологиям в одной из групп.

Результаты

Обследованные группы пациентов не имели различий по антропометрическим и биохимическим показателям (табл. 1). Гендерные различия по большинству биохимических и антропометрических показателей также не обнаруживались. У мужчин 2-й группы гликемия была в 1,25 раза выше, чем у женщин, тогда как у мужчин с СРК (1-я группа) активность АЛТ в сыворотке крови была в 1,67 раза выше по сравнению с показателем женщин.

Треть пациентов с СРК и половина пациентов из 2-й группы имели нормальную массу тела, в каждой группе оказалось по одному пациенту с недостатком массы тела (ИМТ < 18 кг/м²), а именно 1 человек с СРК и 1 с синдромом короткой кишки. Среди пациентов с СРК у 4 человек выявлялась избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м²), у 4 — ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), среди пациентов 2-й группы избыточную массу тела имели 3 человека, ожирение имели также 3 человека.

Гипергликемия выявлялась с одинаковой частотой в обеих группах — примерно у 14% обследованных лиц. Гиперхолестеринемия отмечалась у пациентки с хроническим панкреатитом.

Данные о витаминном статусе пациентов представлены в табл. 2. Различий между концентрацией исследованных витаминов в сыворотке крови пациентов из двух групп не выявлено. В то же время женщины из группы пациентов с СРК были лучше обеспечены витаминами-антиоксидантами по сравнению с мужчинами. Медиана концентрации β -каротина и аскорбиновой кислоты у мужчин из этой группы была в 2,3 и 1,6 раза ниже, чем у женщин. Обеспеченность витамином Е у мужчин с СРК

Таблица 1

Антропометрические и биохимические показатели обследованных пациентов

Показатель	СРК ($n = 14$)		Другие заболевания ($n = 15$)	
	Ме	25–75-й перцентиль	Ме	25–75-й перцентиль
Возраст, годы	55,5	44,0–67,3	56,0	41,0–69,0
ИМТ, кг/м ²	26,0	21,5–31,7	23,8	18,9–29,4
Глюкоза, ммоль/л	5,31	5,08–5,60	5,11	4,77–5,67
женщины	–	–	4,91	4,52–5,18
мужчины	–	–	6,12 ^{0,011}	5,42–7,65
Холестерин, ммоль/л	4,62	4,26–5,09	5,29	3,94–6,19
АЛТ, ЕД/л	17,0	9,5–23,5	14,0	12,5–22,5
женщины	12,0	9,0–19,8	–	–
мужчины	20,0 ^{0,045}	18,0–35,0	–	–
АСТ, ЕД/л	16,3	14,3–20,8	17,0	12,7–23,3

Примечание: верхний индекс — статистическая значимость отличия от показателя женщин.

Таблица 2

Концентрация витаминов в сыворотке крови пациентов с заболеваниями ЖКТ

Показатель	СРК (<i>n</i> = 14)		Другие заболевания (<i>n</i> = 15)	
	Ме	25–75-й перцентиль	Ме	25–75-й перцентиль
Ретинол, мкг/дл	41,8	31,1–46,8	37,6	33,2–49,0
β-Каротин, мкг/дл	12,6	8,5–21,6	19,0	5,9–28,7
женщины	20,3	10,5–24,1	–	–
мужчины	8,7 ^{0,029}	6,1–11,5	–	–
Токоферолы, мг/дл	0,83	0,73–1,14	1,01	0,71–1,32
женщины	1,10	0,78–1,30	–	–
мужчины	0,77 ^{0,083}	0,70–0,82	–	–
α-Токоферол, мг/дл	0,82	0,72–1,13	0,98	0,70–1,30
женщины	1,08	0,77–1,26	–	–
мужчины	0,76 ^{0,083}	0,69–0,80	–	–
α-Токоферол/холестерин, мкмоль/ммоль	3,91	3,67–5,56	4,48	3,38–5,97
женщины	4,80	3,86–6,51	–	–
мужчины	3,79 ^{0,045}	3,38–3,91	–	–
γ-Токоферол, мг/дл	0,014	0,010–0,018	0,019	0,012–0,024
Аскорбиновая кислота, мг/дл	0,93	0,71–1,25	0,81	0,32–1,04
женщины	1,00	0,86–1,25	–	–
мужчины	0,63 ^{0,042}	0,33–0,99	–	–
Витамин С/витамин Е, мкмоль/мкмоль	2,19	1,83–3,63	1,70	1,00–3,45
Рибофлавин, нг/мл	5,2	3,6–9,2	5,6	3,2–7,2

Примечание: верхний индекс — статистическая значимость отличия от показателя женщин. В таблице приведены только показатели, имеющие гендерные различия.

также была хуже, чем у женщин, что подтверждается тенденцией к снижению концентрации α-токоферола в сыворотке крови мужчин (в 1,4 раза по сравнению с женщинами) и статистически значимо сниженным в 1,3 раза уровнем этого витамина, соотношенным с холестерином ($p = 0,045$). У пациентов с другими заболеваниями ЖКТ гендерных различий не наблюдалось.

Медиана концентрации аскорбиновой кислоты в сыворотке крови у пациентов обеих групп приближалась к оптимальному уровню, превышая в среднем нижнюю границу нормы в 2,2 раза. Медиана концентрации рибофлавина находилась вблизи нижней границы нормы, ретинола и токоферолов — на уровне, характерном для адекватной обеспеченности организма витаминами

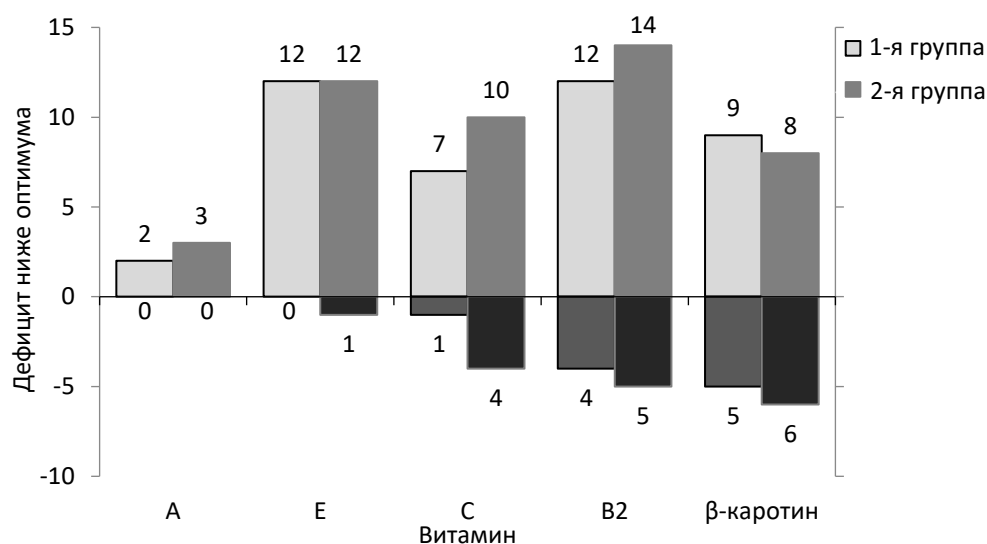


Рис. 1. Относительное количество пациентов с недостаточностью отдельных витаминов:

* — статистически значимое отличие ($p < 0,01$) от частоты выявления дефицита среди пациентов с ЖКТ согласно критерию Фишера. По оси абсцисс — витамины, по оси ординат — относительное количество пациентов с недостатком витамина, %

А и Е. Медиана концентрации β -каротина у пациентов с СРК находилась вблизи нижней границы нормальной обеспеченности, а у пациентов из 2-й группы приближалась к оптимальному уровню.

Результаты индивидуальной оценки витаминного статуса пациентов, в том числе с позиций оптимальной обеспеченности, представлены на рис. 1. Статистически значимых различий по частоте обнаружения как дефицита, так и оптимальной обеспеченности отдельными витаминами у пациентов разных групп не выявлялось.

У 17 (58,6%) из всех обследованных пациентов концентрация аскорбиновой кислоты в сыворотке крови не достигала оптимального уровня ($\geq 0,9$ мг/дл), а дефицит этого витамина ($< 0,4$ мг/дл) имел место у 17,2% пациентов, причем с разными заболеваниями.

Сниженный уровень витамина А (< 30 мкг/дл) в сыворотке крови имел место у 17,2% пациентов. Содержание β -каротина ниже оптимального уровня (< 20 мкг/дл) было отмечено у 58,6% обследованных, при этом у 37,9% пациентов имел место дефицит (< 10 мкг/дл) этого антиоксиданта.

У 89,7% обследованных уровень рибофлавина не достигал оптимального (≥ 10 нг/мл), а у 31,0% всех пациентов был обнаружен дефицит витамина В₂ (< 5 нг/мл).

Концентрация токоферолов в сыворотке крови менее нижней границы нормы (0,80 мг/дл) отмечалась у 37,9% обследованных, причем у 1 (3,4%) пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью был отмечен выраженный дефицит этого антиоксиданта ($< 0,5$ мг/дл). У 82,8% пациентов концентрация α -токоферола не достигала оптимального уровня.

Ни один из пациентов не был оптимально обеспечен всеми 4 витаминами и β -каротином. Лишь у 2 человек в каждой группе пациентов было оптимальным содержание витаминов С и Е при оценке с использованием 3 показателей (абсолютная концентрация витаминов С, Е и их молярное соотношение), причем только у троих из них был оптимальный уровень β -каротина.

Адекватно обеспечены всеми исследованными витаминами оказались по 4 пациента из каждой группы, у такого же количества обследованных выявлялась сочетанная недостаточность 3–4 витаминов (рис. 2).

Сочетанный дефицит 3 микронутриентов — любых двух витаминов и β -каротина — был обнаружен у двух пациентов; одновременный дефицит 2 витаминов или какого-либо витамина и β -каротина — у 24,1% обследованных.

Обсуждение

Обсуждая в целом полученные результаты, следует отметить, что принципиальных отличий по обеспеченности витаминами С, А, Е, В₂ и β -каротином пациентов с СРК и больных с другими заболеваниями ЖКТ выявлено не было. Характерными чертами витаминного статуса пациентов обеих групп были полное отсутствие лиц, одновременно оптимально обеспеченных всеми витаминами, и достаточно высокая частота выявления (27,6%) сочетанной недостаточности 3 витаминов и β -каротина (полигиповитаминоз). Сравнение полученных результатов с данными предыдущих исследований витаминной обеспеченности пациентов с ЖКТ показывает, что принципиальных изменений в обеспеченности витаминами пациентов, поступающих на лечение в гастроэнтерологическое отделение клиники лечебного питания, не произошло [3].

Дефицит витамина D широко распространен при различных заболеваниях, в том числе при СРК [13, 21]. Таким образом, хотя в данном исследовании обеспеченность пациентов с заболеваниями ЖКТ этим витамином не оценивали, можно предположить, что выявленный у больных недостаток 2 витаминов имеет место на фоне дефицита витамина D. Вместе с тем на основании метаанализа применения витамина D в контролируемых исследованиях был сделан вывод о том, что улучшение статуса витамина D у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и СРК может служить до-

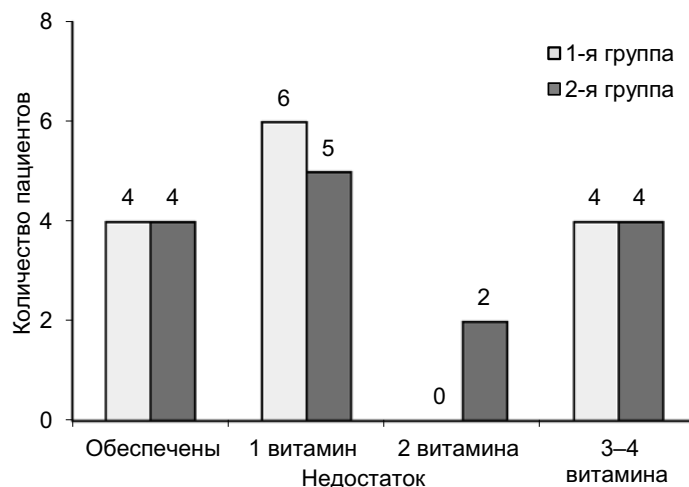


Рис. 2. Относительное количество пациентов, обеспеченных витаминами, с недостаточностью 1, 2 или 3–4 витаминов:

* — статистически значимое отличие ($p < 0,01$) от частоты выявления дефицита среди пациентов с ЖКТ согласно критерию Фишера. По оси абсцисс — недостаточность 0, 1, 2 или 3–4 витаминов, по оси ординат — относительное количество пациентов, обеспеченных витаминами, а также с недостаточностью 1, 2 или 3–4 витаминов, %

полнительным компонентом традиционного лечения [13, 22–24].

Известно, что для быстрой ликвидации дефицита витаминов требуется применение повышенных в 2–3 и более раз по сравнению с рекомендуемым потреблением доз витаминов, причем в течение нескольких недель [25–27]. В настоящее время в нормы лечебного питания при соблюдении диет включены витаминно-минеральные комплексы, содержащие эти микронутриенты в дозе 50–100% от физиологической нормы потребления (Приказ Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания»). В связи с этим возникают опасения, что включение в диетотерапию витаминов в таких дозах при непродолжительном пребывании в медицинской организации не позволит полностью устранить полигиповитаминоз у пациентов. Таким образом, необходима разработка специализированных витаминно-минеральных комплексов, содержащих полный набор витаминов в повышенных дозах, предназначенных для данной категории пациентов [20, 28]. Витаминная саплементация (витамины D и группы B) может быть эффективным, индивидуализированным протекторным компонентом терапии пациентов с ЖКТ.

Выводы

Среди пациентов с ЖКТ не оказалось ни одного человека, одновременно оптимально обеспеченного витаминами B₁₂, E, C и A и β-каротином.

Высокая частота сочетанного недостатка витаминов у пациентов с ЖКТ диктует необходимость коррекции витаминного статуса.

Благодарность. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Юнацкая Т.А., Сохошко И.А. Оценка витаминной обеспеченности населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири. *Гигиена и санитария*. 2017;96(3):277–80. [Vilms E.A., Turchaninov D.V., Yunatskaya T.A., Sokhoshko I.A. Assessment of vitamin provision of the population of the large administrative and economic center of the Western Siberia. *Hygiene and Sanitation (Gigiena i Sanitariya)*. 2017;96(3):277–80. (in Russian)] <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280>
2. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):32–7. [Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikitjuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(4):32–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed201821432
3. Светикова А.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Шаховская А.К., Каганов Б.С. Витаминный статус и состояние костной ткани у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Вопр. питания*. 2008;77(2):32–5. [Svetikova A.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Shahovskaya A.K., Kaganov B.S. Vitamin status and bone mineral density at patients with diseases of gastroenteric tract. *Voprosy pitaniya (Problems of Nutrition)*. 2008;77(2):32–5. (in Russian)]
4. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сокольников А.А., Светикова А.А., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г. и др. Оценка эффективности включения специализированного углеводно-белкового продукта с витаминами и минеральными веществами в диетотерапию заболеваний желудочно-кишечного тракта и остеопении. *Экспер. и клин. гастроэнтерология*. 2009;(6):104–9. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Sokolnikov A.A., Svetikova A.A., Beketova N.A., Pereverzeva O.G. et al. Efficiency estimation of inclusion of specialized carbohydrate-protein product with vitamins and minerals in the diet of patients suffering from diseases of gastroenteric tract and osteopenia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental & clinical gastroenterology)*. 2009;(6):104–9. (in Russian)]
5. Iwakawa H., Fukui T., Fukuwatari T., Bamba S., Sasaki M., Tsujikawa T., Shibata K. Blood concentrations and renal clearance of watersoluble vitamins in outpatients with ulcerative colitis. *Biomedical reports*. 2019;10(3):202–10. DOI: 10.3892/br.2019.1191
6. Pan Y., Liu Y., Guo H., Jabir M.S., Liu X., Cui W., Li D. Associations between folate and vitamin B₁₂ levels and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(4):382. DOI: 10.3390/nu9040382
7. Barko P.C., Williams D.A. Serum concentrations of lipid-soluble vitamins in dogs with exocrine pancreatic insufficiency treated with pancreatic enzymes. *J. Vet. Intern. Med.* 2018;32(5):1600–8. DOI: 10.1111/jvim.15292
8. Torres M.J., Sabate J.M., Bouchoucha M., Buscail C., Hercberg S., Julia C. Food consumption and dietary intakes in 36,448 adults and their association with irritable bowel syndrome: Nutrinet-Sante study. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2018;11:1756283X17746625. DOI: 10.1177/1756283X17746625
9. Taylor L., Almutairi A., Shommu N., Fedorak R., Ghosh S., Reimer R.A. et al. Cross-Sectional Analysis of Overall Dietary Intake and Mediterranean Dietary Pattern in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*. 2018;10(11):E1761. doi: 10.3390/nu10111761
10. Böhn L., Störsrud S., Simrén M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general population. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013;25(1):23–30. DOI: 10.1111/nmo.12001
11. Ligaarden S.C., Farup P.G. Low intake of vitamin B₆ is associated with irritable bowel syndrome symptoms. *Nutr. Res.* 2011;31(5):356–61. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.04.001
12. Kagolanu D., Levine I., Katz S. The Role of Vitamin D in Elderly Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology Hepatology*. 2019;15(1):28–34.
13. Cho Y., Lee Y., Choi Y., Jeong S. Association of the Vitamin D Level and Quality of School Life in Adolescents with Irritable Bowel Syndrome. *J. Clin. Med.* 2018;7(12):E500. DOI: 10.3390/jcm7120500
14. Mohn E., Kern H., Saltzman E., Mitmesser S., McKay D. Evidence of drug–nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):E36. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010036
15. Werlang M.E., Palmer W.C., Lacy B.E. Irritable Bowel Syndrome and Dietary Interventions. *Gastroenterology Hepatology (NY)*. 2019;15(1):16–26.
16. Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах. *Вопр. питания*. 1993;(1):43–8. [Iakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products. *Vopr. pitaniya (Probl Nutrition)* 1993;(1):43–8. (in Russian)]
17. Kodentsova V., Vrzhesinskaya O., Spirichev V. Fluorometric riboflavin titration in plasma by riboflavinbinding apoprotein as a method for vitamin B₂ status assessment. *Ann. Nutr. Metab.* 1995;39:355–60. doi 10.1159/000177885
18. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Блажевич Н.В., Спиричев В.Б. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином С. *Вопр. мед. химии*. 1995;41(1):53–7. [Kodentsova V.M., Kharitonchik L.A., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Blazheevich N.V., Spirichev V.B.

- Refining criteria for supplying the body with vitamin C. *Voprosy medicinskoj himii (Problems of Medical Chemistry)*. 1995;41(1):53–57. (in Russian)].
19. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН). *Вопр. питания*. 2010;79(3):68–72. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. The alteration of vitamin status of adult population of the Russian Federation in 1987–2009 (To the 40th anniversary of the Laboratory of vitamins and minerals of Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences). *Voprosy pitaniya (Problems of Nutrition)*. 2010;79(3):68–72. (in Russian)].
 20. Gey K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *Biofactors*. 1998;7(1–2):143–174. DOI: 10.1002/biof.5520070115
 21. Mazzawi T., Hausken T., Gundersen D., El-Salhy M. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol. Med. Rep.* 2013;8(3):845–52. DOI: 10.3892/mmr.2013.1565.
 22. Williams C.E., Williams E.A., Corfe B.M. Vitamin D status in irritable bowel syndrome and the impact of supplementation on symptoms: what do we know and what do we need to know? *European J. Clin. Nutr.* 2018;72(10):1358–1363. DOI: 10.1038/s41430-017-0064-z
 23. Li J., Chen N., Wang D., Zhang J., Gong X. Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(46):e12662. DOI: 10.1097/MD.00000000000012662
 24. Jalili M., Vahedi H., Poustchi H., Hekmatdoost A. Effects of Vitamin D Supplementation in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Int. J. Prev. Med.* 2019;10:16. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_512_1734.
 25. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект. *Вопр. питания*. 2006;75(1):30–39. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Multivitamin-mineral complexes «dosa–effect» correlation. *Voprosy pitaniya (Problems of Nutrition)*. 2006;75(1):30–39. (in Russian)]
 26. Simek R.Z., Prince J., Syed S., Sauer C.G., Martineau B., Hofmekler T., et al. A pilot study evaluating efficacy of two dosing regimens for repletion of hypovitaminosis D in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(2):252–8. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000915
 27. Karimi S., Tabataba-vakili S., Yari Z., Alborzi F., Hedayati M., Ebrahimi-Daryani N., Hekmatdoost A. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutrition Journal*. 2019;18(1):16. DOI: 10.1186/s12937-019-0441-7
 28. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., Абдулкеримова Х.З. Обоснование необходимости обогащения витаминами рациона детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Вопросы питания*. 2001;70(3):15–19. [Kodentsova V.M., Kharitonchik L.A., Vrzhesinskaya O.A., Abdulkirimova Kh.Z. Substantiation of the need of fortification with vitamins of the diet of children with gastrointestinal diseases. *Voprosy pitaniya (Problems of Nutrition)*. 2001;70(3):15–9. (in Russian)]

Поступила 11.11.2020

Фармакотерапия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Бочаров А.В.¹, Попов Л.В.⁴, Груздева А.А.^{1,2,3}, Сидоров Д.В.¹, Хохлов А.Л.³, Ильин М.В.³

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА И МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА У БОЛЬНЫХ С ВАЗОСПАСТИЧЕСКОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

¹ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева», 156013, Кострома, Россия

²ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», 156002, Кострома, Россия

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Ярославль, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 105203, Москва, Россия

Обоснование. Поиск более эффективной терапии вазоспастической стенокардии с учетом клинико-экономических показателей.

Цель. Сравнить клинико-экономическую эффективность терапии тартратной и сукцинатной солей метопролола у больных с вазоспастической стенокардией.

Материалы и методы. Проведено исследование с участием 77 пациентов со сроком наблюдения 12 месяцев. Выполнено сравнение результатов по параметрам антиангинальной эффективности между первой группой пациентов ($n = 41$) с вазоспастической стенокардией, получивших дополнительно к стандартной терапии антагонистом кальция (Норваск) метопролол тартрат (Эгилор в дозе 25 мг 2 раза в день), со второй группой ($n = 36$), получивших дополнительно к стандартной терапии антагонистом кальция (Норваск) метопролол сукцинат (Беталок ЗОК 50 мг). Значимых различий по клинико-демографическим показателям между группами не было. Комбинированной первичной конечной точкой были: сердечно-сосудистая смерть, развитие острого инфаркта миокарда, ОНМК. За вторичную конечную точку взяты клинически значимые приступы стенокардии: продолжительностью свыше 15 минут, случаи, требующие госпитализации или вызова бригады скорой медицинской помощи.

Результаты. За время наблюдения получена достоверная разница по частоте возникновения клинически значимых приступов стенокардии с преимуществом в группе пациентов, получающих метопролол сукцинат (6 и 4 случаев в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,043$). По комбинированной первичной конечной точке достоверных различий в группах метопролола тартрата и метопролола сукцината не получено, в частности: сердечно-сосудистая смертность (2,44 и 2,78% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,94$), острый инфаркт миокарда (4,88 и 2,78% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,89$), острое нарушение мозгового кровообращения (2,44 и 2,78% в основной и контрольной группах соответственно; $p = 0,53$).

Заключение. Отсутствуют достоверные различия по частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с вазоспастической стенокардией, принимающих метопролол тартрат или сукцинат, за исключением частоты возникновения клинически значимых ангинозных приступов, которая достоверно меньше в группе пациентов, получивших метопролол сукцинат. Большие фармакоэкономические преимущества имеет метопролол тартрат.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия; метопролол тартрат; метопролол сукцинат; клинико-экономическая эффективность терапии.

Для цитирования: Бочаров А.В., Попов Л.В., Груздева А.А., Сидоров Д.В., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Сравнительная оценка эффективности метопролола сукцината и метопролола тартрата у больных с вазоспастической стенокардией. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):43–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-43-48>

Для корреспонденции: Бочаров Александр Владимирович — д-р мед. наук; e-mail: bocharovav@mail.ru

Bocharov A.V.¹, Popov L.V.⁴, Gruzdeva A.A.^{1,2,3}, Sidorov D.V.¹, Khokhlov A.L.³, Ilyin M.V.³

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METOPROLOL SUCCINATE AND METOPROLOL TARTRATE IN PATIENTS WITH VASOSPASTIC ANGINA

¹Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, Kostroma, 156013, Russia

²Kostroma District Hospital №1, Kostroma, 156002, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russia

⁴Pirogov National Medical & Surgical Center of the Ministry of Health of the Russia, 105203, Moscow, Russia

Rationale. The search for a more effective therapy for vasospastic angina pectoris, taking into account clinical and economic indicators.

Objective. To compare the clinical and economic efficiency of therapy with metoprolol tartrate and metoprolol succinate in patients with vasospastic angina.

Materials and methods. A randomized study involving 77 patients with a follow-up period of 12 months was conducted. The results were compared in terms of antianginal efficacy parameters between a group of patients ($n = 41$) with vasospastic angina pectoris who received metoprolol tartrate (Egilok at a dose of 25 mg 2 times a day) for standard therapy with a calcium antagonist (Norvasc), with a similar group of patients ($n = 36$) who received metoprolol succinate (Betaloc ZOK 50 mg). The primary endpoints were cardiovascular death, development of AMI, stroke, secondary endpoints — the number of clinically significant angina attacks, patients were followed up for 12 months (over 15 minutes, cases requiring hospitalization or calling an ambulance team).

Results. During the observation period, a significant difference was obtained in the incidence of clinically significant angina attacks ($p = 0.043$) with an advantage in the group of patients receiving metoprolol succinate. According to the primary endpoints, there was no significant difference in the groups of metoprolol tartrate and succinate: in the number of cardiovascular mortality ($p = 0.94$), development of AMI ($p = 0.89$), stroke ($p = 0.53$).

Conclusion. There are no significant differences in the incidence of adverse cardiovascular events, such as AMI, stroke, including those leading to death in the groups of patients with vasospastic angina taking metoprolol tartrate or succinate. However, there is a significant difference in the incidence of clinically significant anginal attacks with the advantage of succinate salt. Metoprolol tartrate has great pharmacoeconomic advantages.

Key words: vasospastic angina; metoprolol tartrate; metoprolol succinate; clinical and economic efficiency of therapy.

For citation: Bocharov A.V., Popov L.V., Gruzdeva A.A., Sidorov D.V., Khokhlov A.L., Ilyin M.V. Comparative evaluation of the effectiveness of metoprolol succinate and metoprolol tartrate in patients with vasospastic angina. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):43–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-43-48>

For correspondence: Bocharov A.V.; e-mail: bocharovav@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Bocharov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>

Popov L.V., <https://orcid.org/0000-0002-0530-3268>

Gruzdeva A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0779-7003>

Khokhlov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Ilyin M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

Received 18.11.2020

Вазоспастическая стенокардия (ВС) среди всех вариантов стенокардии без гемодинамически значимого поражения коронарного русла часто имеет самое неблагоприятное течение, поскольку она может приводить к инфаркту миокарда. На долю ВС приходится около 2,0% госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом. В некоторых случаях данный тип стенокардии связан с системными вазомоторными расстройствами, такими как мигрень и синдром Рейно, что указывает на наличие общего сосудистого расстройства.

Диагноз ВС рекомендуется устанавливать на основании выявления транзиторных ишемических изменений сегмента ST во время приступа стенокардии [1].

Провокация коронарного спазма считается положительной в случае возникновения одного или нескольких следующих событий: ангинозный приступ, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), выраженная вазоконстрикция эпикардальных артерий. В случае отсутствия всех трех событий тест следует считать сомнительным. Развитие приступа стенокардии в ответ на проведение провокационных проб в отсутствие ангиографически документированного вазоспазма вне зависимости от сопутствующих изменений ЭКГ указывает на наличие микрососудистой стенокардии [1, 2].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, для пациентов с вазомоторными нарушениями регуляции артерий коронарного русла блокаторы кальциевых каналов (БКК) рекомендуются как препараты выбора для профилактики приступов стенокардии в дополнение к модификации факторов риска атеросклероза и образа жизни [1].

Поскольку приступы стенокардии возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, развития ишемии миокарда, лечение, направленное на снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), является патогенетически

обоснованным. Препараты группы β -адреноблокаторов (БАБ) не только устраняют симптомы заболевания, но и оказывают противоишемическое действие [3–5].

БКК «медленного» типа по антиангинальной эффективности сопоставимы с БАБ. Дигидропиридиновые БКК преимущественно действуют на тонус артериол, снижают постнагрузку, улучшают кровоток и доставку кислорода к ишемизированной зоне миокарда, однако они одновременно могут повышать ЧСС и снижать системное АД. Поэтому изучение сочетания антиишемической эффективности БАБ и БКК при ВС является актуальной проблемой. В свою очередь представляет несомненный интерес сравнение эффективности влияния различных солей метопролола на терапевтический эффект у данной категории пациентов [2, 6, 7].

Цель: сравнить клинико-экономическую эффективность терапии тартратной и сукцинатной солей метопролола у пациентов с вазоспастической стенокардией.

Материал и методы

Дизайн исследования

В исследовании принимали участие 77 пациентов. В 1-ю группу сравнительного клинического исследования вошел 41 пациент, которым к стандартной терапии антагонистом кальция (Норваск 10 мг/сут) добавлен метопролол тартрат (Эгилок 50 мг 2 раза в сутки), 36 пациентов во 2-й группе дополнительно к терапии антагонистом кальция (Норваск 10 мг/сут) получали метопролол сукцинат (Беталок ЗОК 50 мг в сутки). Ввиду фармакокинетических особенностей разных солей метопролола и микрокапсулированной формы Беталок ЗОК, нельзя проводить сравнение эквивалентности доз.

Критерии включения (наличие всех критериев): вазоспастическая стенокардия, женский пол, возраст от 40 до 60 лет включительно, отсутствие поражения коронарного русла по данным селективной коронароангиографии, подтвержденный вазоспазм по данным

коронароангиографии, вызвавший острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Критерии исключения: ранее перенесенные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, онкологические заболевания, заболевания крови, ХОБЛ, бронхиальная астма, заболевания, лимитирующие выживаемость, психические расстройства, сахарный диабет, наличие противопоказаний или отсутствие приверженности к назначаемым лекарственным препаратам, хроническая почечная недостаточность.

Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е.И. Королева», ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа № 1», г. Кострома.

Работа выполнялась в 2018–2020 гг. Период наблюдения за пациентами — 12 месяцев.

Сопоставимость групп по основным клинико-демографическим показателям отражена в табл. 1.

Все пациенты наблюдались кардиологом ежеквартально в кардиологической поликлинике.

Исходы исследования

Эффективность проводимой терапии определялась по конечным точкам: первичная — комбинированная (сердечно-сосудистая смерть, возникновение ОИМ или ОНМК), вторичные — количество клинически значимых приступов стенокардии за период наблюдения (длительностью свыше 15 мин, случаи, требующие госпитализации или вызова бригады скорой медицинской помощи). Рассчитывались затраты на лечение, оценивалась фармакоэкономическая эффективность.

Этическая экспертиза

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации, одобрено на заседании этического комитета ЯГМУ 08.02.2018 г.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей при асимметричном распределении.

Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли критерий *U* Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Данные по комбинированной первичной конечной точке представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения в обеих группах отмечено снижение артериального давления (систолического и диастолического), ЧСС снизилась только в группе метопролола сукцината, однако достоверной разницы между группами по этим показателям не получено (табл. 2).

За 12 мес наблюдения неблагоприятные события по конечным точкам отмечены в 10 случаях в 1-й группе и в 6 случаях во 2-й группе, однако достоверных различий не наблюдалось. Достоверное преимущество во 2-й группе отмечено по вторичной конечной точке (клинически значимые приступы стенокардии) (6 и 4 случая соответственно, $p = 0,043$).

На амбулаторном этапе в течение 12 мес. лечения затраты 41 пациента 1-й группы на приобретение медикаментов по основному заболеванию составили 219 186 рублей, во 2-й у 36 пациентов — 245 232 рубля. Через 12 мес. лечения у 29 (70,7%) человек 1-й группы и 27 (75,0%) человек 2-й группы показатель оценки самочувствия по 100-мм шкале достиг уровня до развития заболевания. Был определен коэффициент фармакоэкономической эффективности, который составил 7070,5 руб./единицу эффекта в 1-й и 8174,4 руб./единицу эффекта в 2-й группе и 75,6 рублей на 1% эффекта в 1-й и 90,8 рублей на 1% эффекта во 2-й группе (табл. 3).

Эффективность терапии, бесспорно, зависит от комплаентности пациентов. Первое место среди причин снижения предрасположенности к лечению в нашем исследовании занял «недостаток средств» — 44,1%, далее шла «забывчивость» — 20,8%, третье место разделили «отсутствие субъективных жалоб» и «не видно быстрого эффекта от лечения» — 11,7%, далее «нежелание “быть зависимыми”» — 6,5%, «недооценка состояния» — 3,9%, «недоверие к врачу» — 1,3%.

Для оценки нежелательных реакций (НР) от метопролола в группах использовалась шкала UKU, включаю-

Таблица 1

Основные клинико-демографические характеристики групп

№	Показатель	1-я группа <i>n</i> = 41	2-я группа <i>n</i> = 36	<i>p</i>
1	Возраст, лет	51 [45;54]	48 [45;55]	0,61
2	Индекс массы тела	29 [26;32]	28 [26;30]	0,64
3	Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	41 (100)	36 (100)	1,0
4	Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	41 (100)	36 (100)	1,0
5	Курение, <i>n</i> (%)	9 (21,95)	6 (16,67)	0,84

Таблица 2

Результаты клинической эффективности терапии тартратной и сукцинатной солей метопролола у пациентов с вазоспастической стенокардией

№	Показатель	1-я группа <i>n</i> = 41	2-я группа <i>n</i> = 36	<i>p</i>
1	АД систолическое исходное, мм рт. ст.	150 [140;150]	145 [140;150]	0,99
2	АД систолическое через 12 мес после лечения, мм рт. ст.	140 [135;145]	135 [130;140]	0,67
3	Δ АД систолическое, мм рт. ст.	10 [5;11,25]	10 [7,5;15]	0,21
4	АД диастолическое исходное, мм рт. ст.	80 [80;80]	80 [75;80]	0,90
5	АД диастолическое через 12 мес. после лечения, мм рт. ст.	80 [75;80]	80 [75;80]	0,92
6	Δ АД диастолическое, мм рт. ст.	5 [5;5]	5 [5;7,5]	0,77
7	ЧСС исходное, уд./мин	70 [70;85]	70 [65;80]	0,67
8	ЧСС через 12 мес. после лечения, уд/мин	70 [60;80]	70 [60;75]	0,46
9	Δ ЧСС, уд./мин	10 [5;10]	5 [5;10]	0,64
	Первичная конечная точка, <i>n</i> (%)	4 (9,75)	2 (5,55)	0,77
10	Сердечно-сосудистая смерть, <i>n</i> (%)	1 (2,44)	0(0)	0,94
11	Острый инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	2 (4,88)	1 (2,78)	0,89
12	Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%)	1 (2,44)	1 (2,78)	0,53
13	Вторичные (количество клинически значимых приступов стенокардии за период наблюдения)	6 [4;7]	4 [3;5,25]	0,043

Таблица 3

Фармакоэкономическая эффективность терапии

Фармакоэкономические показатели	1-я группа	2-я группа
Затраты всех пациентов в течение курса	219 186 руб./12 мес./41 чел.	245 232 руб./12 мес./36 чел.
Пациенты, достигшие целевого уровня состояния через 6 мес. (абс.)	31 человек	30 человек
Коэффициент фармакоэкономической эффективности (стоимость/эффективность)	219 186/31 = 7070,5 руб. на единицу эффекта	245 232/30 = 8174,4 руб. на единицу эффекта
Средние затраты на лекарственные препараты за 12 мес., руб./чел.	219 186/41 = 5346 руб.	245 232/36 = 6812 руб.
Изменение состояния пациентов через 12 мес.	У 70,7% наступило улучшение (положительная динамика качества жизни)	У 75,0% наступило улучшение (положительная динамика качества жизни)
Коэффициент стоимость/эффективность	5346/70,7 = 75,6 руб. на 1% эффекта	6812/75,0 = 90,8 руб. на 1% эффекта

щая анализ частоты возникающих побочных эффектов на прием лекарственных препаратов. Выделенные 48 НР распределены по влиянию на системы организма: гастроинтестинальные, неврологические, вегетативные и так далее. Оценка проводилась в баллах с дельтой от исходных значений. Среди побочных эффектов респонденты чаще всего отмечали аллергические реакции в виде крапивницы, кашель, головокружение, диспепсию без значимой разницы между группами.

Обсуждение

В настоящее время известно, что развитие спазма коронарных артерий обусловлено взаимодействием двух причин: локальной гиперреактивностью к вазоконстрикторным стимулам в коронарном сегменте и продолжающимся воздействием вазоконстрикторных раздражителей, вызывающих спазм в гиперреактивном сегменте. Гиперреактивность гладкой мускулатуры сосудов в большей степени связана с пострецепторной

клеточной аномалией в регуляции сокращения миофибрилл. По данным исследований, повышенная активность внутриклеточного фермента Rho-киназы (RhoK) и нарушение функционирования K⁺-АТФ-зависимых каналов могут входить в состав клеточных путей, опосредованно вовлеченных в коронарный спазм. Кроме этого, повышение активности мембранного Na⁺-H⁺-канала обмена, основного регулятора pH в клетке, предположительно является возможным стимулятором аномальной вазореактивности. Повышение активности RhoK может быть связано с несколькими механизмами при развитии миогенной реакции. Во-первых, с повышением внутриклеточной концентрации кальция, что происходит на начальном этапе развития миогенного ответа. Механизм функционирования RhoK, необходимый для регуляции нормальной работы клеток, показывает возможность запуска сосудистых расстройств. Увеличение активности RhoK в клетках среднего и внутреннего слоев сосудистой стенки вызывает повышение тонуса сосудов, что

создает риск нарушения кровоснабжения жизненно важных органов и артериального давления с последующим развитием серьезных сосудистых осложнений: ОНМК, ОКС, отек легких и т.п.

В последнее время RhoK выделяется в качестве одной из наиболее значимых точек приложения для фармакологической коррекции гиперсократимости гладких мышц и эндотелиальной дисфункции. БАБ и БКК имеют разные механизмы влияния на вазоконстрикцию гладкой мускулатуры сосудов, тем самым оказывают синергическое действие, противоположное эффектам RhoK [8, 9].

Помимо артериальной гипертензии, имеющей первоочередное значение в структуре смертности при ИБС, не меньшее значение уделяется частоте сердечных сокращений, на которую можно воздействовать, применяя β -адреноблокаторы и антагонисты кальция (за исключением препаратов дигидропиридинового ряда).

За счет доказанного в крупных клинических исследованиях влияния на симпатическую активность у пациентов с сочетанием АГ, тахикардии и хронической сердечной недостаточности, а также нежелательности применения недигидропиридиновых антагонистов кальция при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, β -адреноблокаторы приобретают еще более важное значение. Высокая ЧСС коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью и другими нежелательными исходами, что нашло подтверждение в ряде многоцентровых исследований [3, 4, 6].

Метопролол на 95% абсорбируется в ЖКТ, обладает умеренной растворимостью в жирах, слабой растворимостью в воде. В связи с этим в клинике применяется в виде солей. При длительном применении биодоступность увеличивается до 70%. После всасывания в ЖКТ, соль метопролола расщепляется, и действующее вещество активируется. Эффективность терапии напрямую определяется концентрацией препарата в крови, что в свою очередь зависит от фармакокинетики соли и скорости поступления в кровь. Преимущества ретардных форм обусловлены особенностями фармакокинетики, способностью поддерживать стабильную концентрацию лекарственного субстрата, что позволяет осуществлять прием препарата однократно в сутки, тем самым повышая комплаентность к терапии. Таким образом, представляет интерес сравнительный анализ различных солей и форм доставки данного лекарственного вещества [5, 6, 9–11].

Существует много исследований, посвященных оценке частоты контроля и прогнозу осложнений у больных со стенокардией. Так, A. Cordeiro с соавторами проведено наблюдательное многоцентровое исследование с участием около 300 000 больных с ИБС. Оно доказало, что у пациентов, принимавших β -адреноблокаторы, наблюдалась значительно меньшая ЧСС (67,2 против 73,0 уд./мин, $p < 0,01$) по сравнению с теми, кто получал антагонисты кальция недигидропиридинового ряда. Также было показано, что метопролол независимо от других факторов (ОР: 1,29, 95% ДИ: 1,04–1,618; $p = 0,04$) напрямую контролирует ЧСС [7, 11].

Таким образом, в современных рекомендациях, основанных на доказательной медицине, и β -адреноблокаторы, и антагонисты кальция занимают лидирующие позиции как противоишемические препараты для профилактики и лечения приступов стенокардии и тахикардии [3, 4, 6]. Сведения о том, что применение метопролола более эффективно в старших возрастных группах больных острым коронарным синдромом (ОКС), подтверждаются и при анализе данных исследования Göteborg Metoprolol Trial [12].

С 1986 г., когда были представлены данные HINT (Голландское межуниверситетское исследование применения нифедипина и метопролола у больных нестабильной стенокардией) [13], β -адреноблокаторы надежно занимают ведущие позиции в лечении больных с ОКС. В этом исследовании была продемонстрирована бесспорная эффективность раннего назначения метопролола при нестабильной стенокардии, что обеспечивало уменьшение частоты развития инфаркта миокарда и рецидивирующих приступов стенокардии в ближайшие 48 часов по сравнению с монотерапией нифедипином.

Метаанализ результатов 28 клинических исследований, проведенных до 1985 г., показал уменьшением риска инфаркта миокарда примерно на 13% при раннем назначении β -адреноблокаторов пациентам с ОКС (общее число больных около 28 тысяч), что было связано со снижением летальности в раннем периоде на 3,7% против 4,3% в группе без назначения β -адреноблокаторов.

Необходимо отметить, что первые исследования, в которых была продемонстрирована эффективность применения β -адреноблокаторов при ОКС, являлись небольшими, низкоконтролируемыми. Важно также, что эти исследования были проведены в то время, когда еще не вошли в рутинную практику современные способы реваскуляризации, реперфузии, антитромбоцитарные и антикоагулянтные средства [4, 11].

Убедительных данных о наличии каких-либо преимуществ у конкретного β -адреноблокатора в настоящее время нет. Но по анализу массива данных, полученных в ходе клинических исследований, на первое место выходит метопролол, что и определило наш выбор [11].

В исследовании MIAMI показано, что метопролол в терапевтической дозе 200 мг/сутки на 29% снижает смертность у больных с ОИМ и высоким риском осложнений. Проведенный G. Olsson и соавт. метаанализ 5 рандомизированных исследований показал при лечении метопрололом в сравнении с плацебо значимое снижение смертности (78,3 и 97,0 случаев на 1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,036$). Наиболее значимым в группе пациентов, принимающих метопролол, было снижение частоты внезапной смерти ($p = 0,002$) [4, 7].

По литературным данным, более 70% пациентов склонны нарушать назначения врача. В большей мере это касается возрастных коморбидных пациентов, получающих помимо препаратов симптоматического действия органопротективную терапию, эффективность которой клинически пациенту малозаметна. В нашем исследовании имел место высокий комплаенс, что обусловлено

приемом ретардных форм препаратов и, соответственно, небольшой кратностью приемов, а также средним возрастом — 49 [45; 55] лет.

Метопролол имеет большую доказательную базу, полученную в рандомизированных многоцентровых исследованиях по эффективности и безопасности в лечении больных с АГ, ХСН, стенокардией напряжения, аритмией, у больных, перенесших инфаркт миокарда, замедлению прогрессирования атеросклероза [2, 4, 5, 10]. Но мало где сравнивалась антиишемическая эффективность различных его солей. В нашей работе впервые проведено сравнение клинико-экономической эффективности дженерического препарата метопролол тартрат (Эгилок) и оригинального лекарства метопролол сукцинат (Беталок ЗОК) у пациентов с вазоспастической стенокардией с учетом комплаентности терапии [9].

Заключение

На основании проведенного анализа определены сопоставимые клиническая эффективность и безопасность применения тартратной и сукцинатной солей метопролола в препаратах Эгилок и Беталок ЗОК у больных вазоспастической стенокардией по комбинированной первичной конечной точке. Большую фармакоэкономическую эффективность показал метопролол тартрат за 12 месяцев терапии. В результате 12-месячной терапии комбинацией антагониста кальция (Норваск) с препаратами Эгилок и Беталок ЗОК у всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика: снижение уровня АД и ЧСС, не было зарегистрировано гипертонических кризов, уменьшилось количество приступов стенокардии. Полученные клинические результаты были сопоставимы в обеих группах по первичной комбинированной точке. По вторичной точке — количеству ангинозных приступов — получил преимущество метопролол сукцинат (Беталок ЗОК), при этом он уступил Эгилоку по данным фармакоэкономического анализа. Среди факторов приверженности лидируют: «недостаток средств» — 44,1%, «забывчивость» — 20,8%, «отсутствие субъективных жалоб» и «отсутствие быстрого эффекта от лечения» — по 11,7%. Полученные данные можно учитывать в терапии вазоспастической стенокардии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41:407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Булгак А.Г., Бельская М.И., Ковш Е.В. и др. Оценка эффективности и безопасности лекарственного средства Эгилок СР в сравнении с лекарственным средством Беталок ЗОК у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2016;9:55–58 [Bulgak A.G., Bel'skaya M.I., Kovsh E.V. i dr. Ocenka ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva Ehgilok SR v sravnenii s lekarstvennym sredstvom Betalok ZOK u pacientov s arterial'noj gipertenziej. *Medicinskie novosti*. 2016;9:55–58. (in Russian)].
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?TradeNmR=Беталок>. [State Register of Medicines. [Electronic resource] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?TradeNmR=Беталок>. (in Russian)].
4. Затеишчикова А.А., Затеишчиков Д.А. Метопролол в лечении острого коронарного синдрома. *РМЖ*. 2008;16:1054. [Zateyshchikova A.A., Zateyshchikov D. A. Metoprolol in the treatment of acute coronary syndrome. *RMJ*. 2008;16:1054. (in Russian)].
5. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Министерство здравоохранения РФ. 2020. [Электронный ресурс] URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. [Clinical recommendations. Stable ischemic heart disease. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. [Electronic resource] URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf. (in Russian)].
6. Лямина Н.П., Лямина С.В. Метопролол — обоснованный выбор в терапии кардиологического больного. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(4):385–390. [Lyamina N.P., Lyamina S.V. Metoprolol — a reasonable choice in the therapy of a cardiologist patient. *Arterial hypertension*. 2008;14(4):385–390. (in Russian)].
7. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):383–394. [Tarasova O.S., Gainullina D.K. Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in normal and vascular disorders. *Arterial hypertension*. 2017;23(5):383–394. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394.
8. Федеральное руководство по использованию и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2016;19:1271–1275. [Federal guidelines for the use and safety of various dosage forms of metoprolol in the treatment of cardiovascular diseases. *RMJ*. 2016;19:1271–1275. (in Russian)].
9. Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М., Задонченко В.С., Терпигорев С.А., Кабанова Т.Г. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных лекарственных форм метопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2016;19:1271–1275. [Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Shchikota A.M., Zadionchenko V.S., Terpigorev S.A., Kabanova T.G. Comparative analysis of the effectiveness and safety of various dosage forms of metoprolol in the treatment of cardiovascular diseases. 2016;19:1271–1275. (in Russian)].
10. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C. et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J.* 2017;38:2565–2568. DOI:10.1093/eurheartj/ehv351.
11. Shimokawa H., Satoh K. 2015 ATVБ Plenary Lecture: translational research on rho-kinase in cardiovascular medicine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35(8):1756–69. DOI: 10.1161/ATVБAНА.115.305353.
12. Lubsen J., Tijssen J.G.P. Efficacy of Nifedipine and Metoprolol in the Early Treatment of Unstable Angina in the Coronary Care Unit: Findings from the Holland Interuniversity Nifedipine–Metoprolol Trial (HINT). *Br. Heart J.* 1986;56:400–13.
13. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2:823827.

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.

СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

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

В представленном обзоре обсуждается значение употребления различных пищевых продуктов в возникновении клинических симптомов функциональной диспепсии (ФД). В настоящее время доказана способность жиров вызывать у этих пациентов ощущение переполнения в подложечной области и тошноту. Значение других пищевых продуктов в возникновении диспепсических симптомов оценивается противоречиво. Проведенные немногочисленные исследования не подтвердили эффективности глютенной диеты и диеты с низким содержанием олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов в лечении таких больных. Роль питания в развитии ФД и возможности диетотерапии данного заболевания требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: функциональная диспепсия; непереносимость пищевых продуктов; диетотерапия.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Спорные и нерешенные вопросы диетотерапии при функциональной диспепсии. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):49–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-49-52>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины; e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.

CONTROVERSIAL AND UNSETTLED ISSUES ON DIET THERAPY IN FUNCTIONAL DYSPESIA

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

This review discusses the role of various foods in the onset of functional dyspepsia (FD) clinical symptoms. Currently, the ability of fats to cause a feeling of fullness in the epigastric area and nausea in these patients has been proven. The significance of other food products in the development of dyspeptic symptoms is evaluated inconsistently. A few conducted studies have not confirmed the effectiveness of the gluten-free diet and the diet with low content of oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols in the treatment of patients. The role of nutrition in the development of FD and the possibility of dietary therapy for this disease require further research.

Key words: functional dyspepsia; food intolerance; diet therapy.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Controversial and unsettled issues on diet therapy in functional dyspepsia. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):49–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-49-52>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, DSc, Professor Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky; e-mail: arkalshep@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.11.2020

В соответствии с последними Римскими критериями IV пересмотра функциональная диспепсия (ФД) рассматривается как заболевание, связанное с нарушением взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (disorders of gut-brain interaction). Под ФД понимают комплекс симптомов (боли и чувство жжения в эпигастрии, ощущение переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение), отмечающихся у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес.), которые не могут быть объяснены органическими изменениями (например, язвенной болезнью, хроническим панкреатитом и др.). В зависимости от ведущих клинических проявлений выделяют 2 основных клинических

варианта ФД: *синдром боли в эпигастрии* (преобладают боли и чувство жжения в эпигастрии) и *постпрандиальный дистресс-синдром* (на первый план в клинической картине выступают ощущение переполнения в подложечной области и раннее насыщение). Дополнительными симптомами ФД могут выступать отрыжка и тошнота [1].

Учитывая связь возникновения симптомов ФД с приемом пищи (обязательную при постпрандиальном дистресс-синдроме и возможную при синдроме боли в эпигастрии), можно было бы ожидать детальную разработку вопросов диетотерапии данного заболевания. Между тем упоминавшиеся уже Римские критерии в разделе общих мероприятий содержат для таких больных лишь

рекомендации принимать пищу часто и небольшими порциями, избегать употребления жирной пищи, кофе и алкоголя. Это обуславливает необходимость всестороннего обсуждения значения пищевых продуктов в возникновении симптомов ФД и роли диетотерапии в лечении данного заболевания.

Было показано, что многие больные ФД склонны рассматривать какие-либо пищевые продукты как фактор, вызывающий появление у них диспепсических симптомов (так называемый триггер), и в качестве терапии первой линии самостоятельно устанавливают себе те или иные ограничения в питании (эксклюзивные диеты), убежденные в непереносимости определенных продуктов. Эти ограничения часто бывают ничем не мотивированы и приводят к несбалансированности пищевого рациона [2].

Характеризуя *привычки питания* больных ФД, некоторые авторы отмечали, что такие пациенты — по сравнению с лицами контрольной группы — значительно чаще (соответственно в 75,9 и 37,5% случаев) имели нездоровые привычки питания: нерегулярный прием пищи, отказ от завтрака, ужина в ресторане и др. [3]. В других работах, напротив, подчеркивалось, что тесная связь приема пищи с патофизиологическими механизмами данного заболевания заставляет больных менять привычки питания.

Как известно, важную роль в возникновении симптомов ФД (особенно постпрандиального дистресс-синдрома) играют нарушение моторики желудка и двенадцатиперстной кишки (в частности, замедление эвакуации из желудка), а также висцеральная гиперчувствительность (повышенная чувствительность рецепторного аппарата стенки желудка к растяжению) [4]. Было показано, что у больных ФД по сравнению со здоровыми добровольцами снижен объем принимаемых растворов нутриентов [5], что вынуждает их принимать пищу меньшими порциями [6, 7].

Что касается значения *отдельных пищевых ингредиентов* в возникновении симптомов ФД, то в литературе приводится большое число различных продуктов, способствующих появлению соответствующих жалоб у таких больных. В их число вошли жареная, копченая, запеченная и острая пища, мясные продукты (сосиски, бекон), рыба, йогурт, шоколад, соленые и маринованные огурцы, лук, фрукты (арбуз, бананы, ананас, цитрусовые), чай, кофе. Напротив, хорошо переносятся больными с ФД яблоки, айва, грецкие орехи, тмин, леденцы, мед [2, 8–10].

У больных ФД клинические симптомы часто возникают после употребления красного перца, в связи с чем его компонент (капсаицин) был даже предложен в качестве теста для распознавания данного заболевания. Было показано, что прием одной капсулы, содержащей 0,75 мг капсаицина, обладает высокой специфичностью (0,84–0,89) и предсказательной точностью (70–71%) в диагностике ФД [11].

Роль *алкоголя* в возникновении симптомов ФД оценивается противоречиво. Тем не менее было показано,

что употребление алкогольных напитков в количестве более 7 порций в неделю (1 порция соответствует 14 г алкоголя в пересчете на чистый спирт) ассоциировано с более высокой частотой ФД [12]. По мнению некоторых авторов, это служит основанием ограничить больным ФД в соответствии с рекомендациями ВОЗ прием алкоголя до 10 порций в неделю [13].

Было отмечено, что больные ФД отличаются более низкой приверженностью к *средиземноморской диете*, которая характеризуется высоким содержанием оливкового масла, молочных продуктов, растительных волокон и низким содержанием мяса и мясных продуктов [14]. По мнению авторов приведенной работы, это говорит в пользу протективной роли средиземноморской диеты в развитии ФД, хотя нельзя исключить, что, наоборот, меньшая приверженность пациентов с ФД к данной диете свидетельствует о ее худшей переносимости такими больными.

В литературе многократно подчеркивалась роль *жиров* в возникновении симптомов ФД [6–8, 13, 15]. Систематический обзор, включавший 19 исследований, показал, что жиры повышают висцеральную гиперчувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки, что может вести к возникновению чувства переполнения в эпигастрии и тошноты [16]. В связи с появлением указанных симптомов больные ФД нередко сами ограничивают содержание жиров в пищевом рационе [9].

Правда, на непереносимость жиров могут влиять и психологические факторы. Так, в одном из исследований пациентам с ФД попеременно предлагали йогурт с высоким и низким содержанием жира, предварительно сообщив им о способности жиров вызывать диспепсические симптомы. Естественно, после полученной информации больные указывали на худшую переносимость йогурта с высоким содержанием жира, приводившего к появлению чувства переполнения в эпигастрии. Затем больным предлагали оба вида йогурта, сопровождая это неправильной предварительной информацией. Получив ее, больные реагировали на йогурт с низким содержанием жира так, как если бы оно было высоким, и наоборот [17].

В ряде исследований изучалась распространенность у больных ФД *гиперчувствительности к глютену, не связанной с целиакией (non-celiac gluten sensitivity)*, а также эффективность *аглутеновой диеты* в лечении таких пациентов. Так, В. Shahbazkhani и соавт. [18] наблюдали 77 больных с рефрактерным течением ФД, у которых были исключены целиакия и инфекция *Helicobacter pylori* и которые были резистентны к терапии ингибиторами протонной помпы и прокинетиками. Больные в течение 6 недель соблюдали аглутеновую диету и оценивали динамику клинических симптомов по визуально-аналоговой шкале. У 35% пациентов на этом фоне было отмечено уменьшение выраженности диспепсических симптомов, причем возобновление приема глютена сопровождалось рецидивом клинических проявлений заболевания у 18% больных. Авторы сделали вывод о целесообразности назначения пациентам с ФД аглутеновой диеты.

Систематический обзор показал в 6 исследованиях связь симптомов ФД с продуктами, содержащими пшеничную муку, а в 2 работах была продемонстрирована эффективность аглютиновой диеты, приводившей к уменьшению выраженности диспепсических симптомов [8]. Вместе с тем ответ на аглютиновую диету встречался у пациентов с ФД значительно реже (16,4%) по сравнению с больными с синдромом раздраженного кишечника (54,5%) [19].

Были проведены исследования, посвященные оценке эффективности при ФД *диеты с низким содержанием продуктов FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols* — ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы). Высоким содержанием FODMAP характеризуются молоко и молочные продукты, имеющие в своем составе лактозу; продукты из пшеничной и ржаной муки, а также ячменя, грибы, многие овощи (лук, чеснок, свекла, цветная капуста, спаржа) и фрукты (яблоки, груши, сливы, абрикосы, манго, арбуз, вишня, хурма, персики и др.). Низким содержанием FODMAP отличаются безлактозное молоко, рис, овсяная крупа, кукуруза, картофель, морковь, огурцы, помидоры, бананы.

Опубликованные обзоры позволяют сделать вывод о том, что в настоящее время нет доказательных исследований, которые бы свидетельствовали об эффективности у больных с ФД диеты с низким содержанием продуктов FODMAP [13, 20], хотя некоторые авторы полагают, что глютен- и FODMAP-содержащие продукты вместе с жирами играют важную роль в возникновении симптомов ФД, а их исключение из пищевого рациона может привести к уменьшению выраженности клинических проявлений [8]. Недавно опубликованные результаты пилотного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Австралии, показали, что назначение больным ФД диеты с низким содержанием глютена и продуктов FODMAP приводило к уменьшению выраженности клинических симптомов, однако это улучшение оказалось статистически недостоверным. Авторы пришли к выводу о том, что глютен и продукты, содержащие FODMAP, не могут рассматриваться как специфические триггеры симптомов ФД и что необходимы дальнейшие исследования для установления роли этих продуктов в развитии данного заболевания [21].

Отмечалось также возможное значение *пищевых антигенов*, способствующих развитию воспаления в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и возникновению симптомов ФД [22]. X.L. Zuo и соавт. [23] исследовали уровень иммуноглобулинов G (IgG) и иммуноглобулинов E (IgE), специфичных по отношению к определенным пищевым антигенам (говядина, курица, треска, кукуруза, крабы, яйца, грибы, молоко, свинина, рис, креветки, соя, томаты, пшеница), а также общий уровень IgE. У больных ФД по сравнению с контрольной группой был выше уровень IgG к яйцам и сое. Частота лиц с положительными антителами класса IgE, специфичными по отношению к определенным пищевым антигенам, а также общий титр IgE среди больных ФД

и в контрольной группе не различались. Не было выявлено и значимых корреляций между антиген-специфичными антителами класса IgG и выраженностью клинических симптомов.

Таким образом, анализ работ, посвященных оценке роли продуктов питания в возникновении клинических симптомов у больных ФД, а также возможностям диетотерапии в лечении этого заболевания, свидетельствует о недостаточной изученности данной проблемы. По существу, кроме упоминания о необходимости частого и дробного питания, снижения содержания жиров в пищевом рационе, ограничения употребления кофе и алкоголя, других рекомендаций, касающихся диетического питания, основанных на доказательных исследованиях, для таких пациентов не приводится. Лишь единичные исследования посвящены роли пищевых аллергенов в развитии ФД, оценке эффективности аглютиновой диеты и диеты с низким содержанием продуктов FODMAP в лечении таких пациентов.

Говоря о непереносимости больными ФД тех или иных пищевых продуктов, хотелось бы высказать точку зрения о том, что эта непереносимость может быть индивидуальной, и врач должен постараться выявить ее в процессе тщательного расспроса больного. В одном из наиболее авторитетных руководств по гастроэнтерологии (Sleisenger and Fortran's gastrointestinal and liver disease, 2002) [24] среди общих рекомендаций по ведению больных ФД была подчеркнута необходимость выявления у них алиментарных факторов, способствующих возникновению клинических симптомов заболевания, что достигается с помощью ведения больными «пищевого дневника». Это позволяет идентифицировать продукты, способствующие возникновению диспепсических симптомов, и скорректировать затем рацион питания.

Большинство авторов, занимавшихся оценкой роли пищевых продуктов в развитии ФД, подчеркивают недостаточную изученность многих вопросов, важных в теоретическом и практическом плане. Безусловно, продолжение углубленных исследований данной проблемы позволит лучше понять значение различных компонентов пищи в развитии этого заболевания и улучшить результаты его лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1052/j.gastro.2016.02.011
2. Pesce M., Cargiolli M., Cassarano S., Polese B., De Conno B., Aurino L. et al. Diet and functional dyspepsia: clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(5):456–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456
3. Xu J.-H., Lai Y., Zhuang L.-P., Huang C.-Z., Li C.-Q., Chen Q.-K., Yu T. Certain dietary habits contribute to the functional dyspepsia in South China rural area. *Med. Sci. Monit.* 2017;23:3942–51. DOI: 10.12659/msm.902705
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017:144. [Ivashkin V.T.,

- Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. M.: MEDpress-inform; 2017:144. (in Russian)]
5. Boeckxstaens G.E., Hirsch D.P., van den Elzen B.D., Heisterkamp S.H., Tytgat G.N. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1054–63. DOI: 10.1053/gast.2001.28656
 6. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N.J. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(1):170–81. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04003.x
 7. Pilichiewicz A., Horowitz M., Holtmann G.J., Talley N.J., Feinle-Bisset C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7(3):317–22. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.09.007
 8. Duncanson K.R., Talley N.J., Walker M.M., Burrows T.L. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2018;31(3):390–407. DOI: 10.1111/jhn.12506
 9. Carvalho R.V., Lorena S.L., Almeida J.R., Mesquita M.A. Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients. *Dig. Dis. Sci.* 2010;55(1):60–5. DOI: 10.1007/s10620-008-0698-8
 10. Akhondi-Meybodi M., Aghaei M.A., Hashemian Z. The role of diet in the management of non-ulcer dyspepsia East. *J. Dig. Dis.* 2015;7(1):19–24.
 11. Hammer J. Identification of individuals with functional dyspepsia with a simple, minimally invasive test: a single center cohort study of the oral capsaicin test. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(4):584–92. DOI: 10.1038/ajg.2018.16
 12. Halder S.L.S., Locke 3rd G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Talley N.J. Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006;18(11):1001–8. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00815.x
 13. Duboc H., Latrache S., Nebunu N., Coffin B. The role of diet in functional dyspepsia management. *Front. Psychiatry.* 2020;11:23. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00023
 14. Zito F., Polese B., Vozzella L., Gala A., Genovese D., Verlezza V. et al. Good adherence to mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016;7(4):564–71. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.564
 15. Parker H.L., Curcic J., Heinrich H., Sauter M., Hollenstein M., Schwitzer W. et al. What to eat and drink in the festive season: a pan-European, observational, cross-sectional study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;29(5):608–14. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000829
 16. Khodarahmi M., Azadbakht L. Dietary fat intake and functional dyspepsia. *Adv. Biomed. Res.* 2016;5:76. DOI: 10.4103/2277-9175.180988
 17. Feinle-Bisset C., Meier B., Fried M., Beglinger C. Role of cognitive factors in symptom induction following high and low fat meals in patients with functional dyspepsia. *Gut.* 2003;52(10):1414–8. DOI: 10.1136/gut.52.10.1414
 18. Shahbazkhani B., Fanaeian M.M., Farahvash M.J., Aletaha N., Alborzi F., Elli L. et al. Prevalence of non-celiac gluten sensitivity in patients with refractory functional dyspepsia: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Sci. Rep.* 2020;10(1):2401. DOI: 10.1038/s41598-020-59532-z
 19. Elli L., Tomba C., Branchi F., Roncoroni L., Lombard V., Bardella M.T. et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients.* 2016;8(2):84. DOI: 10.3390/nu8020084
 20. Tan V.P. The low-FODMAP diet in the management of functional dyspepsia in East and Southeast Asia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;32(1):46–52. DOI: 10.1111/jgh.13697
 21. Potter M.D.E., Duncanson K., Jones M.P., Walker M.M., Keely S., Talley N.J. Wheat sensitivity and functional dyspepsia: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled dietary crossover trial with novel challenge trial with novel challenge protocol. *Nutrients.* 2020;12(7):1947. DOI: 10.3390/nu12071947
 22. Jung H.-K., Talley N.J. Role of the duodenum in the pathogenesis of functional dyspepsia: a paradigm shift. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;24(3):345–54. DOI: 10.5056/jnm18060
 23. Zuo X.L., Li Y.Q., Li W.J., Guo Y.T., Lu X.F., Li J.M., Desmond P.V. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin. Exp. Allergy.* 2007;37(6):823–30. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02727.x
 24. McQuaid K.R. Dyspepsia. Sleisenger and Fortran's gastrointestinal and liver disease (Eds Feldman M. et al.), 7th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo; 2002:102–18.

Поступила 24.11.2020

Милутина М.Ю.^{1,2}, Макарова Е.В.^{1,2}, Меньков Н.В.¹, Пластинина С.С.¹, Любавина Н.А.¹,
Мартынов С.В.¹, Пискарева Н.Н.¹

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОГРАФИИ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, 603950, Нижний Новгород, Россия

Несмотря на борьбу с курением, оно остается распространенным явлением, а изучение его влияния на организм остается актуальной проблемой. **Цель исследования** — изучить распространенность курения и его влияние на параметры жесткости сосудистой стенки, определенные методом объемной сфигмографии, у мужчин трудоспособного возраста. **Материал и методы.** В исследование включены 86 мужчин в возрасте $37,6 \pm 7,6$ года. Проведена оценка распространенности и интенсивности курения. Среди обследованных отобрано 48 человек, которые в зависимости от статуса курения были разделены на две группы (курильщики и некурящие), сопоставимые по другим факторам сердечно-сосудистого риска. В обеих группах проведено исследование артериальной ригидности методом объемной сфигмографии. **Результаты и обсуждение.** Распространенность табакокурения составила 46,5%. При этом 55% курильщиков имели индекс курящего человека 200 и выше, у 50% индекс курения превысил 10 пачек/лет. Среднее значение индекса САVI у курильщиков составило $7,0 \pm 1,2$; у некурящих — $6,3 \pm 0,5$ ($p = 0,02$). У 22% курильщиков индекс САVI был выше возрастной нормы, в другой группе отклонений от нормы не наблюдалось. Корреляционный анализ показал связь индекса САVI со стажем курения ($r = 0,67$, $p < 0,0001$) и индексом курения ($r = 0,36$, $p = 0,04$). **Выводы.** Около половины мужчин трудоспособного возраста являются курильщиками. У каждого пятого курящего мужчины наблюдается повышение сосудистой жесткости выше возрастной нормы, что может свидетельствовать о ремоделировании сосудов.

Ключевые слова: объемная сфигмография; раннее сосудистое старение; жесткость сосудистой стенки; артериальная ригидность; курение.

Для цитирования: Милутина М.Ю., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Пластинина С.С., Любавина Н.А., Мартынов С.В., Пискарева Н.Н. Влияние курения на жесткость сосудистой стенки у мужчин трудоспособного возраста по данным объемной сфигмографии. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):53–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57>

Для корреспонденции: Милутина Марина Юрьевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, младший научный сотрудник клинического отдела Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профпатологии; e-mail: marinamilutina@bk.ru

Информация об авторах

Милутина М.Ю. (Milyutina M.Y.), <https://orcid.org/0000-0003-1314-5447>

Макарова Е.В. (Makarova E.V.), <https://orcid.org/0000-0003-4394-0687>

Меньков Н.В. (Menkov N.V.), <https://orcid.org/0000-0001-5951-0812>

Пластинина С.С. (Plastinina S.S.), <https://orcid.org/0000-0002-0534-5986>

Любавина Н.А. (Lyubavina N.A.), <https://orcid.org/0000-0002-8914-8268>

Мартынов С.В. (Martynov S.V.), <https://orcid.org/0000-0002-7064-0025>

Пискарева Н.Н. (Piskareva N.N.), <https://orcid.org/0000-0001-8339-8525>

**Milutina M.Y.^{1,2}, Makarova E.V.^{1,2}, Menkov N.V.¹, Plastinina S.S.¹, Lyubavina N.A.¹,
Martynov S.V.¹, Piskareva N.N.¹**

EFFECT OF SMOKING ON ARTERIAL STIFFNESS IN MEN OF WORKING AGE

¹Federal State Budgetary Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²Federal Budgetary Institution of Science Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology of Rospotrebnadzor, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

The objective of the study was to investigate the prevalence of smoking and its influence on the parameters of arterial stiffness in men of working age. **Material and methods.** The study included 86 men aged 37.6 ± 7.6 . The prevalence and intensity of smoking was assessed. Among the experimental subjects, 48 people were selected and divided into two groups (smokers and non-smokers) comparable due to other cardiovascular risk factors. In both groups, arterial rigidity was studied by volumetric sphygmography. **Results and discussion.** The prevalence of tobacco smoking was 46.5%, and half of the smokers had a smoking index greater than 10 packs/years. The CAVI index in smokers was 7.0 ± 1.2 ; in non-smokers — 6.3 ± 0.5 ($p = 0.02$). CAVI was increased above the age limit in 22% of smokers, and there were no deviations from the norm in the other group. There was a positive correlation of the CAVI index with both smoking duration ($r = 0.67$, $p < 0.0001$) and the pack/years index ($r = 0.36$, $p = 0.04$). **Conclusion.** The prevalence of tobacco smoking among men of working age remains high: about half of them are smokers. Every fifth male smoker has an increase in vascular stiffness above the age norm, which may indicate vascular remodeling.

Key words: volumetric sphygmography; early vascular aging; stiffness of the vascular wall; arterial stiffness; smoking.

For citation: Milutina M.Y., Makarova E.V., Menkov N.V., Plastinina S.S., Lyubavina N.A., Martynov S.V., Piskareva N.N. Effect of smoking on arterial stiffness in men of working age. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):53–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-53-57>

For correspondence: Milyutina Marina Yuryevna — assistant of the Department of propaedeutics of internal diseases of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, junior research fellow of the Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology of Rospotrebnadzor; e-mail: marinamilutina@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.04.2020

Проблема табакокурения остается актуальной во всем мире на протяжении десятилетий. Несмотря на реализацию антитабачной концепции, Россия входит в пятерку стран с высоким уровнем табакозависимости [1]. По данным различных исследований, от 38 до 60% мужчин в разных регионах страны являются курильщиками [2–4].

Курение относится к значимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя развитию, прогрессированию атеросклероза и кардиоваскулярной смертности [5]. В связи с этим активный статус курения учитывается практически во всех шкалах оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, значимо увеличивая его стратификацию [6–8]. Наиболее изученным остается влияние курения на бронхолегочную систему [9–13], в то время как механизмы его влияния на сосудистую стенку требуют более детального изучения. Показано, что хроническое курение, в том числе пассивное, снижает эластичность сосудов, вызывая стойкое повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [14]. В исследовании Л.И. Гуссаковской и соавт. [15] показано влияние острого курения на СРПВ в артериях мышечного типа (В-PWV) при неизменности сердечно-лодыжечного плечевого индекса (CAVI) по данным объемной сфигмографии. Также известно пагубное влияние никотина на микрососудистое русло, проявляющееся сужением венул и артериол, появлением или усилением сладжа эритроцитов, замедлением кровотока, уменьшением числа функционирующих капилляров [16, 17]. В качестве начального этапа поражения сосудов рассматривается эндотелиальная дисфункция: никотин и угарный газ оказывают прямое воздействие на поверхность эндотелия, снижая синтез простациклина и стимулируя утолщение комплекса интима–медиа, а также снижают роль оксида азота в регуляции базального сосудистого тонуса, ослабляя эндотелийзависимый вазодилатирующий эффект и антиатеросклеротическую защиту [18]. Вызывая развитие ригидности сосудистой стенки, курение способствует формированию синдрома раннего сосудистого старе-

ния (EVA-синдром) у молодых лиц при отсутствии соматической патологии [19–21].

Табакозависимость относится к модифицируемым факторам риска, что определяет необходимость разработки и внедрения мер по повышению мотивации пациентов к отказу от употребления сигарет [22]. Особенно проблемной в этом отношении является категория молодых условно здоровых лиц, которые не имеют хронической патологии и не ощущают необходимости в отказе от курения. В то же время исследования показывают, что избавление от табакозависимости в возрасте до 50 лет сокращает в течение 15 лет риск преждевременной смерти от связанных с ней болезней в 2 раза [23].

В качестве одного из скрининговых методов, демонстрирующих негативное влияние курения на сосудистое русло, может быть использована объемная сфигмография, которая позволяет оценить жесткость сосудистой стенки. Метод активно используется за рубежом [24–27] и набирает популярность в России [29]. Учитывая вышесказанное, была определена **цель работы:** изучить распространенность курения и его влияние на параметры жесткости сосудистой стенки, определенные методом объемной сфигмографии, у здоровых мужчин трудоспособного возраста.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора. В исследование включено 86 мужчин, проходивших периодический медицинский осмотр.

На первом этапе исследования проведена оценка распространенности курения. У курящих мужчин определен индекс курящего человека (количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на 12) и индекс курения пачка/лет (количество выкуриваемых в день пачек сигарет, умноженное на стаж курения). На втором этапе исследования из всей когорты обследованных отобрано 48 человек, которые разделены на 2 группы: в 1-ю (основную) группу вошли 27 мужчин, курящих более одного года,

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа ($n = 27$)	2-я группа ($n = 21$)	p
Возраст, годы	$35,5 \pm 9,3$	$34,1 \pm 5,4$	0,34
Индекс массы тела	$26,5 \pm 3,6$	$27,9 \pm 2,6$	0,27
Общий холестерин, ммоль/л	$4,8 \pm 1$	$4,9 \pm 0,9$	0,68
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$120 \pm 9,3$	$123 \pm 9,3$	0,24

во 2-ю группу (сравнения) включен 21 некурящий мужчина. Группы сформированы с учетом основных факторов, влияющих на показатели артериальной ригидности, и сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню общего холестерина (ОХС) и уровню систолического артериального давления (САД). Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Критериями исключения из второго этапа исследования было наличие жалоб, данные анамнеза и объективного обследования о наличии сердечно-сосудистой патологии.

С целью изучения эластических свойств сосудов всем испытуемым проведена объемная сфигмография при помощи прибора VaSera VS 1500 N (Fukuda Denchi Co., LTD, Япония) по стандартной методике в первой половине дня. Рассчитывался сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (R-CAVI и L-CAVI). Так как значения R-CAVI и L-CAVI не имели значимых различий, для анализа использовался уровень индекса R-CAVI (далее CAVI).

Все участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003).

Статистический анализ производился при помощи пакета программ «Statistica 6.2» с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, критерия Манна–Уитни, критерия ранговой корреляции

Таблица 2

Характеристики статуса курения, %, Me [Q1; Q3]

Показатель	Значение
Количество курильщиков, %	46,5
Стаж курения, лет	14 [8;16]
Количество выкуриваемых сигарет в день, штук	20 [10;20]
Индекс курящего человека, усл. ед.	240 [120;240]
Индекс курения, пачка/лет	10 [5;16]

Спирмана. В случае нормального распределения данные представлялись в виде среднего (М) и среднеквадратичного отклонения (σ); при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Различия между группами считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Данные первого этапа исследования, касающиеся эпидемиологии курения, представлены в табл. 2.

Среди мужчин трудоспособного возраста почти половина (40 человек из 86) оказались курильщиками. Следует отметить, что среди курильщиков 55% (22 мужчины) имели индекс курящего человека 200 и выше, т.е. относились к категории «злостных курильщиков». При этом у каждого второго (20 человек) индекс курения превысил 10 пачка/лет, что свидетельствует о крайне высоком риске развития хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний.

На втором этапе в сформированных группах проведена статистическая обработка показателей объемной сфигмографии, результаты которой представлены в табл. 3.

Несмотря на то что среднее значение индекса CAVI находилось в пределах условной нормы, в группе курильщиков показатель оказался достоверно выше. При этом в 1-й группе у 22% (6 мужчин) индекс CAVI был выше возрастной нормы, в то время как во 2-й группе отклонений от нормы не наблюдалось ни у одного обследованного. У всех курильщиков с высоким показателем сосудистой жесткости стаж курения превысил 15 лет. В группе курильщиков наблюдалась тенденция к увеличению индекса аугментации (AI), выражающего отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы. Следует отметить, что увеличение AI выше возрастной нормы свидетельствует о развитии кардиоваскулярной патологии и отражает риск поражения органов-мишеней при развитии атеросклероза. Время подъема волны (UT), отражающее риск окклюзии артерий, в обеих группах находилось в пределах нормальных значений (< 180 мс), но у курильщиков было достоверно выше, чем в группе

Таблица 3

Параметры объемной сфигмографии в группах, Me [Q1; Q3], M $\pm$ SD

Показатель	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 21)	p
CAVI	7,0 $\pm$ 1,2	6,3 $\pm$ 0,5	0,02
Лодыжечно-плечевой индекс справа, R-ABI	1,1 [1,05;1,14]	1,09 [1,05;1,14]	0,8
Лодыжечно-плечевой индекс слева, L-ABI	1,14 [1,08;1,21]	1,1 [1,07;1,16]	0,2
Индекс аугментации, AI	0,87 [0,8;1]	0,8 [0,73;0,9]	0,09
Время напряжения, PEP	91,5 [85;104]	90 [80,5;94]	0,11
Время изгнания, ET	298 [292;311]	293 [276;312]	0,25
Коэффициент Вайсслера, PEP/ET	0,31 [0,28;0,35]	0,29 [0,28;0,32]	0,44
Время подъема волны, UT, мс	127 [107;193]	109 [106;126]	0,04
Среднее артериальное давление в процентах (%MAP)	40 [39;41]	36 [36;40]	0,03

сравнения. Увеличение среднего артериального давления (%MAP), позволяющего оценить остроту пульсовой волны, более 40% также может свидетельствовать о наличии стеноза артерий. В 1-й группе среднее значение данного показателя не только было достоверно повышено по сравнению с некурящими мужчинами, но и находилось на верхней границе нормы. При этом увеличение %MAP выше 40% зафиксировано у каждого третьего курильщика (33%) и только у 19% некурящих мужчин.

Корреляционный анализ выявил тесную связь индекса CAVI со стажем курения ($r = 0,67$, $p < 0,0001$) и индексом пачка/лет ($r = 0,36$, $p = 0,04$).

Обсуждение

Исследование показало широкое распространение табакозависимости среди мужчин трудоспособного возраста, что соотносится с данными других наблюдений. Оценка показателя пачка/лет и индекса курящего человека показывает, что, несмотря на отсутствие легочной и кардиоваскулярной соматической патологии, крайне высокий риск ее развития имеют более 50% курильщиков. Достоверное повышение уровня CAVI в 1-й группе подтверждает влияние курения на артериальную стенку. Эти данные соотносятся с результатами исследования И.Г. Винокуровой и соавт. [30], которое продемонстрировало значимое увеличение индекса CAVI в группе женщин-курильщиц не только по сравнению с некурящими женщинами, но и по сравнению с группой некурящих женщин, имеющих артериальную гипертензию 1-й степени. Повышение показателя жесткости сосудистой стенки выше возрастной нормы у 20% курильщиков свидетельствует о ремоделировании сосудов и может рассматриваться в качестве маркера EVA-синдрома. Обращает внимание наличие тесной корреляционной связи между жесткостью сосудистой стенки и стажем курения ($r = 0,67$, $p < 0,0001$), а также индексом пачка/лет ($r = 0,36$, $p = 0,04$), при расчете которого учитывается длительность употребления табака. В то же время не обнаружено достоверных связей индекса CAVI ни с количеством выкуриваемых в день сигарет, ни с индексом курящего человека, рассчитываемым на основании данного показателя. Вышесказанное может свидетельствовать о том, что артериальная ригидность в большей степени зависит от кумулятивных эффектов продолжительного табакотребления. Даже низкоинтенсивное, но длительное воздействие может приводить к значимым изменениям структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Учитывая, что повышение сосудистой жесткости является интегральным показателем сердечно-сосудистого риска, целесообразно включить объемную сфигмометрию в программу периодических медицинских осмотров лиц трудоспособного возраста, особенно при верженых табакотреблению.

Заключение

Наличие большого количества табакотребителей среди населения определяет необходимость их более углубленного обследования с целью выявления из-

менений сосудистого русла на донозологическом этапе. С данной задачей справляется объемная сфигмография, которая позволяет продемонстрировать негативное влияние употребления сигарет лицам трудоспособного возраста, не имеющим заболеваний, стимулируя их к отказу от курения. При этом, в отличие от стандартизированных шкал, методика демонстрирует не просто расчетный риск развития патологии, а уже реализованное воздействие на сосудистую стенку.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тубекова М.А., Биличенко Т.Н. Влияние курения на распространенность респираторных симптомов у людей молодого возраста. *Клиническая практика*. 2019;10(4):36–45. [Tubekova M.A., Bilichenko T.N. The effect of smoking on the prevalence of respiratory symptoms in young people. *Klinicheskaya praktika*. 2019;10(4):36–45. (in Russian)]
2. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10153):1138–1146.
3. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study. 2015.
4. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):45–62. [Gambaryan M.G., Drapkina O.M. The prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics and trends. Analysis of the results of global and national surveys. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(5):45–62. (in Russian)]
5. Hallden S., Sjogren M., Hedblad B. et al. Smoking and obesity associated BDNF gene variance predicts total and cardiovascular mortality in smokers. *Heart*. 2013;99:949–53.
6. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ. J. Cardiol*. 2017;6(146):7–85.
7. Akosah K.O., Schaper A., Cogbill C. et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *JACC*. 2003;41:1475–9.
8. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003;24:987–1003.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (Updated 2018). [Electronic resource]. URL: <http://goldcopd.org/>. Access: 11.05.2018.
10. Макарова Е.В., Вахламов В.А., Шония М.Л., Меньков Н.В., Соловьева Т.И., Архипова Е.В., Варварина Г.Н., Новиков В.В. Возможности современных методов изучения окислительного стресса и иммунного профиля в выявлении предикторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах молодых начинающих курильщиков. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(3):77–83. [Makarova E.V., Vakhlov V.A., Shoniya M.L., Men'kov N.V., Solov'eva T.I., Arkhipova E.V., Varvarina G.N., Novikov V.V. Possibilities of modern methods of studying oxidative stress and immune profile in identifying predictors of chronic inflammation in the bronchi of young novice smokers. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(3):77–83. (in Russian)]
11. Ахадова А.Р., Потапова А.А. Влияние курения на развитие рака легких. *Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки*. 2018;1(52):31–5. [Akhadova A.R., Potapova A.A. The effect of smoking on the development of lung cancer. *Molodezhnyy nauchnyy forum: estestvennye i meditsinskie nauki*. 2018;1(52):31–5. (in Russian)]
12. Захарова И.А. Влияние курения на вентиляционную функцию легких в молодом возрасте. *Клиническая медицина*.

- 2015;93(3):45–8. [Zakharova I.A. The effect of smoking on the ventilation function of the lungs at a young age. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93(3):45–8. (in Russian)]
13. Жукова О.В., Конишклина Т.М., Кононова С.В. Концепция факторов риска в оценке влияния на обострения хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):23–6. [Zhukova O.V., Konyshkina T.M., Kononova S.V. The concept of risk factors in assessing the effect on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015;87(3):23–6. (in Russian)]
14. Hennrikus D., Joseph A.M., Lando H.A. et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(25): 2105–12.
15. Гусаковская Л.И., Зиборева К.А., Муссаева А.В., Хромова А.А., Олейников В.Э. Влияние курения на показатели локальной и региональной сосудистой жесткости у здоровых молодых лиц. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2015;2(10):89–94. [Gusakovskaya L.I., Ziboreva K.A., Mussaeva A.V., Khromova A.A., Oleynikov V.E. The effect of smoking on local and regional vascular stiffness in healthy young people. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;2(10):89–94. (in Russian)]
16. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;2. [Yavnaya I.K. The effect of tobacco smoking on the vascular endothelium and the microvasculature. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012;2. (in Russian)]
17. Гурова О.А. Сосуды и курение: табачная агрессия. *Качество жизни и профилактика*. 2004;10:20–3. [Gurova O.A. Vessels and smoking: tobacco aggression. *Kachestvo zhizni i profilaktika*. 2004;10:20–3. (in Russian)]
18. Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Суслowa Т.Е. и др. Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных с коронарным атеросклерозом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002;1:45–52. [Kovalev I.A., Martsinkevich G.I., Suslova T.E. i dr. Risk factors for the development of endothelial dysfunction in individuals with hereditary atherosclerosis and in patients with coronary atherosclerosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2002;1:45–52. (in Russian)]
19. Nilsson P.M. Early vascular ageing – a concept in development. *European Endocrinology*. 2015;11(1):26–31.
20. Iurciu S., Cimpean A.M., Mitu F. et al. Vascular aging and subclinical atherosclerosis: why such a «never ending» and challenging story in cardiology? *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:1339–45.
21. Kotsis V., Antza C., Stabouli S. Pathophysiology of early vascular ageing-opportunities for treatment. *Open Hypertens J.* 2013; 5(1:M2):58–62.
22. Краликова Е., Кметова А. Влияние курения на здоровье, роль врачей в лечении табачной зависимости. *Профилактическая медицина*. 2010;13(6):34–6. [Kralikova E., Kmetova A. The effect of smoking on health, the role of doctors in the treatment of tobacco dependence. *Profilakticheskaya meditsina*. 2010;13(6):34–6. (in Russian)]
23. Santo-Tomas M., Lopes-Jimenez F., Machado H. et al. Effect of cigar smoking on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy young adults. *Am. Heart J.* 2002;143(1):83–6.
24. Zhong J., Wang Y., Wang X., Li F., Hou Y., Luo H., Chen H. Significance of CAVI, hs-CRP and homocysteine in subclinical arteriosclerosis among a healthy population in China. *Clin. Invest. Med.* 2013;36(2).
25. Kanamoto M., Matsumoto N., Shiga T., Kunimoto F., Saito S. Relationship between coronary artery stenosis and cardio-ankle vascular index(CAVI) in patients undergoing cardiovascular surgery. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2013;4:15–19.
26. Korkmaz L., Erkan H., Korkmaz A.A., Acar Z., Ağaç M.T., Bektaş H. et al. Relationship of aortic knob width cardio-ankle vascular stiffness index and its value in diagnosis of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients: a study on diagnostic accuracy. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2012;12:102–6.
27. Hu H., Cui H., Han W., Ye L., Qiu W., Yang H. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res.* 2013;36(4):334–41.
28. Хохлов Р.А., Остроушко Н.И., Гайдашев А.Э., Кирсанов Д.В., Ахмеджанов Н.М. Использование многоканальной объемной сфигмографии для кардиоангиологического скрининга взрослого населения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(4):371–9. [Khokhlov R.A., Ostroushko N.I., Gaydashev A.E., Kirsanov D.V., Akhmedzhanov N.M. The use of multichannel volumetric sphygmography for cardioangiological screening of the adult population. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015;11(4):371–9. (in Russian)]
29. Трошин В.В., Федотов В.Д., Зубарова С.А., Фомина Ю.Н. Опыт применения объемной сфигмографии при профилактических медицинских осмотрах. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;9:143. [Troshin V.V., Fedotov V.D., Zubarova S.A., Fomina Yu.N. The experience of using volumetric sphygmography for preventive medical examinations. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015;9:143. (in Russian)]
30. Винокурова И.Г., Давидович И.М., Воронова Т.А. Влияние артериальной гипертензии и курения на показатели жесткости сосудистой стенки у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы женского здоровья*. 2011;6(4):62. [Vinokurova I.G., Davidovich I.M., Voronova T.A. The effect of arterial hypertension and smoking on vascular wall stiffness indicators in women of reproductive age. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(4):62. (in Russian)]

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Денисов В.И., Переверзева К.Г., Бояков Д.Ю., Хазов Д.А., Чучунов А.Д.

ИНФАРКТ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, Рязань, Россия

Цель: изучить факторы риска, особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) молодого возраста (≤ 44 лет). **Материал и методы.** В исследование включено 189 пациентов, перенесших ИМ в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2019 г. в возрасте ≤ 44 лет, из них 92,1% мужчин. Медиана возраста всех пациентов — 41,2 (37,3; 43,6) года. **Результаты.** Наиболее часто встречающимися факторами риска (ФР) развития ИМ являлись: курение в 77,8% случаев, гипертоническая болезнь в 73,5%, отягощенная наследственность в 49,2%, ожирение в 39,7% и сахарный диабет в 10,6% случаев. У 87,8% пациентов на электрокардиограмме (ЭКГ) — подъем сегмента ST, из них у 4,2% пациентов проведена только тромболитическая терапия, у 30,7% — тромболитическая терапия с последующей коронароангиографией (КАГ), у 54,2% — КАГ с намерением выполнить первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и/или эндопротезирование коронарных артерий проведены у 76,5% пациентов. У 12,2% пациентов — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ЭКГ), из них у 95,7% пациентов была проведена КАГ с намерением выполнить ЧКВ. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика и/или эндопротезирование коронарных артерий проведены у 73,9% пациентов без подъема сегмента ST на ЭКГ. Частота назначения бета-адреноблокаторов составила 95,2% (178 из 187), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов — 95,2% (178 из 187), статинов — 99,5% (188 из 189), двойной антиагрегантной терапии — 99,5% (188 из 189), антагонистов минералокортикоидных рецепторов при фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$ — 28,6% (2 из 7). **Заключение.** Проведенное исследование затрагивает актуальную тему ведения молодых пациентов с ИМ. Оно акцентирует внимание на ФР, клинической и ангиографической картине и вторичной профилактике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; молодой возраст; чрескожное коронарное вмешательство.

Для цитирования: Денисов В.И., Переверзева К.Г., Бояков Д.Ю., Хазов Д.А., Чучунов А.Д. Инфаркт миокарда в молодом возрасте: факторы риска, клиническая картина, особенности ведения на госпитальном этапе. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):58–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-58-62>

Для корреспонденции: Переверзева Кристина Геннадьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; e-mail: pereverzevakg@gmail.com

Информация об авторах

Денисов В.И. (Denisov V.I.), <http://orcid.org/0000-0002-2656-861X>

Переверзева К.Г. (Pereverzeva K.G.), <http://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

Бояков Д.Ю. (Boyakov D.Y.), <http://orcid.org/0000-0003-4041-5676>

Хазов Д.А. (Khazov D.A.), <http://orcid.org/0000-0003-2625-0035>

Чучунов А.Д. (Chuchunov A.D.), <http://orcid.org/0000-0002-0651-7268>

Denisov V.I., Pereverzeva K.G., Boyakov D.Y., Chuchunov A.D., Khazov D.A.**MYOCARDIAL INFARCTION AT A YOUNG AGE: RISK FACTORS, CLINICAL PRESENTATION, FEATURES OF MANAGEMENT IN THE HOSPITAL**

Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Russia

Aim: to study the risk factors, clinical peculiarities, diagnosis and treatment of young patients with myocardial infarction (≤ 44 years). **Material and methods.** The research included 189 patients, who had MI in the period from January 1, 2015 to December 31, 2019 at the age of ≤ 44 ; 92.1% of patients were men. The average age of all patients was 41.2 (37.3; 43.6). **Results.** Most frequent risk factors for the development of MI were: smoking — in 77.8%, essential hypertension — in 73.5%, burdened inheritance — in 49.2%, obesity — in 39.7% and pancreatic diabetes — in 10.6% of all cases. ST segment elevation was registered on the electrocardiogram in 87.8% of patients; 4.2% of them had only thrombolytic therapy; thrombolytic therapy was followed by coronarography with the intention of performing percutaneous coronary intervention (PCI) in 30.7% of cases; coronarography with the intention of performing primary PCI was applied to 54.2% of patients. PCI was performed in 76.5% of patients. 12.2% of patients had acute coronary syndrome without ST-segment elevation, and 95.7% of them had coronarography with the intention of performing percutaneous coronary intervention. PCI was performed in 73.9% of patients. Assignment frequency of beta-adrenergic blocking agent prescription was 95.2% (178 out of 187), angiotensin-converting-enzyme inhibitors and sartans — 95.2% (178 out of 187), statins — 99.5% (188 of 189), dual antiplatelet therapy — 99.5% (188 out of 189), mineral corticoid receptor antagonists with ejection fraction of left ventricle of heart $\leq 40\%$ — 28.6% (2 of 7). **Conclusion.** The conducted research aims at the discussion of the vital topic of young patients with myocardial infarction management. It focuses on risk factors, clinical and angiographic presentation, and secondary prevention.

Key words: myocardial infarction; young age; percutaneous coronary intervention.

For citation: Denisov V.I., Pereverzeva K.G., Boyakov D.Y., Chuchunov A.D., Khazov D.A. Myocardial infarction at a young age: risk factors, clinical presentation, features of management in the hospital. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):58–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-58-62>

For correspondence: Pereverzeva Kristina Gennadievna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy; e-mail: pereverzevakg@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Ишемическая болезнь сердца остается основной причиной смертности и заболеваемости взрослого населения во всем мире [1]. Среди всех пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) доля молодых пациентов составляет 4–10% [2–3]. И если заболеваемость и смертность от ИМ в общей популяции в последнее время снизились в большинстве стран мира, то снижение заболеваемости, связанной с ИМ, у молодых людей по сравнению с пожилыми людьми менее значимо [4–5].

Вместе с тем данных об ИМ у молодых людей в настоящее время немного, а работы, в которых молодой возраст соответствует классификации Всемирной организации здравоохранения, т.е. ≤ 44 лет, единичны [6]. Данный факт и послужил поводом для выполнения работы, цель которой — изучить факторы риска (ФР), структуру сопутствующей патологии, особенности клиники, диагностики и лечения пациентов с ИМ молодого возраста (≤ 44 лет).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Материал и методы

В исследование включено 189 пациентов в возрасте ≤ 44 лет, перенесших ИМ в период с 1 января 2015 г. по 31 декабря 2019 г. и госпитализированных по поводу этого заболевания в один из клинических кардиологических стационаров города. Среди испытуемых преобладали мужчины — 92,1% (174 человека), медиана возраста составляла 41,2 (37,3; 43,6) года. Критериев исключения в данном исследовании предусмотрено не было. Выживаемость оценивали через 12 мес. от момента включения.

Среди всех пациентов, госпитализированных в клинический кардиологический стационар с 1 января 2015 по 31 декабря 2019 г. включительно, доля пациентов с ИМ в возрасте ≤ 44 лет составила 4,7%. Более подробные данные о распределении доли пациентов молодого возраста по годам в целом и в зависимости от типа изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) представлены на рис. 1.

При анализе результатов исследования использовалась программа Microsoft Excel 2010. Основополагающими были методы описательной статистики. Данные представлены в виде частот (%), медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов наиболее часто встречающимися ФР развития ИМ являлись: курение в 77,8% (147) случаев, гипертоническая болезнь (ГБ) в 73,5% (139), отягощенная наследственность в 49,2% (93), ожирение в 39,7% (75) и сахарный диабет в 10,6% (20) случаев. У 78,3% (149) пациентов регистрировалась сопутствующая некардиальная патология, профиль которой представлен в табл. 1.

Примечательно то, что для 87,8% (166) пациентов ИМ был дебютом ишемической болезни сердца, а 8,5% (16) в прошлом уже переносили ИМ.

92,5% (175) пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром в грудной клетке, у 97,7% (171) он соответствовал всем критериям затянувшегося приступа типичной стенокардии, 40,7% (77) пациентов предъявляли жалобы на выраженную потливость, 38,1% (72) — на одышку и слабость, 14,3% (27) — на перебои в работе сердца, 9,0% (17) пациентов беспокоила рвота, 2,1% (4) — тошнота, 2,6% (5) — головная боль и 1,6% (3) — головокружение. Онемение верхних конечностей встречалось у двоих пациентов (1,1%), в единичных случаях регистрировались пресинкопе, жалобы на кашель, повышение температуры тела, жажду (эти симптомы встречались среди разных пациентов).

При осмотре в приемном отделении кардиологического стационара медиана частоты дыхательных движений составила 16 (16; 17) движений в минуту, медиана систолического артериального давления — 130 (120; 146) мм рт. ст., диастолического артериального давления — 80 (80; 90) мм рт. ст., частоты сердечных сокращений — 78 (70; 88) ударов в минуту. В 93,7%

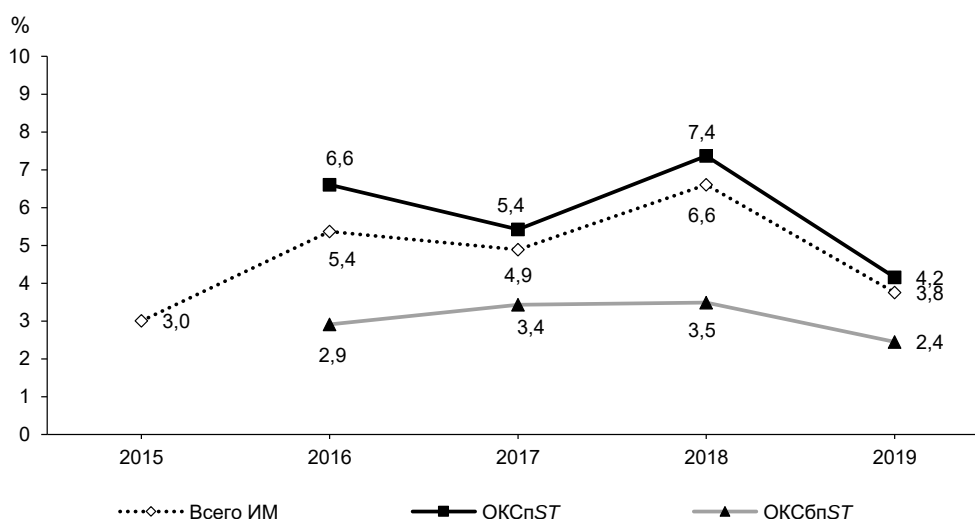


Рис. 1. Доля пациентов молодого возраста в структуре всех случаев ИМ в 2015–2019 гг.:

ОКСиST — острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST. Всего ИМ = 4015, ОКСиST = 2555, ОКСиST = 827. В 2015 г. в анализируемом стационаре тип ИМ при поступлении не регистрировался в статистических формах учета

Таблица 1

Сопутствующая патология у пациентов с ИМ молодого возраста

Показатель	% (n)
Хроническая обструктивная болезнь легких	10,1 (15)
Хронический простой бронхит	2,1 (3)
Бронхиальная астма	0,7 (1)
Хроническая ишемия мозга	5,4 (8)
Лимфома	1,4 (2)
Аутоиммунные заболевания	5,4 (8)
Вирус приобретенного иммунодефицита человека	1,4 (2)
Гепатит С	4,7 (7)
Заболевания почек	29,5 (44)
Заболевания ЖКТ	32,2 (48)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	10,1 (15)
Заболевания щитовидной железы	2,6 (4)

(177) случаев регистрировался I класс острой сердечной недостаточности по Killip, в 4,2% (8) и 2,1% (4) — II и IV класс по Killip соответственно. Пациентов с III классом по Killip в исследовании не было.

87,8% (166) пациентов имели на ЭКГ подъем сегмента ST, из них у 4,2% (7) пациентов была проведена только тромболитическая терапия (ТЛТ), в двух случаях (1,2%) по причине отказа пациента от последующей коронароангиографии (КАГ), в 30,7% (51) была проведена ТЛТ с последующей КАГ с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В 54,2% (90) случаев пациентам было проведено КАГ с намерением выполнить первичное ЧКВ, в 10,2% (17) случаев было принято решение об отказе от проведения реперфузии, в одном случае (0,6%) по желанию пациента. При этом данных за атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) не было получено у 1,4% (2) пациентов, гемодинамически незначимое поражение КА (атеросклеротическое поражение < 50%) было выявлено у 3,5% (5) пациентов, однососудистое поражение — у 46,8% (66), двухсосудистое — у 9,1% (41), трехсосудистое — у 11,3% (16), более трех сосудов было поражено у 7,8% (11) пациентов. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и/или эндопротезирование (ЭП) КА были проведены у 76,5% (126) пациентов.

У 12,2% (23) пациентов регистрировался острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST, из них у 95,7% (22) пациентов была проведена КАГ с намерением выполнить ЧКВ, по результатам которой у 4,5% (1) пациентов не было получено данных за атеросклеротическое поражение КА, однососудистое поражение было выявлено у 45,5% (10), двухсосудистое — у 36,4% (8), трехсосудистое — у 9,1% (2), четыре сосуда было поражено у 4,5% (1) пациентов. ЧТКА и ЭП было проведено у 73,9% (17) пациентов.

Наиболее часто пораженными атеросклерозом сосудами являлись передняя межжелудочковая артерия — в 63,2% (103) и правая коронарная артерия — в 42,3% (69).

Результаты лабораторного обследования, проведенного у пациентов с ИМ молодого возраста, представлены в табл. 2.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной 97,7% (186) пациентам, медиана фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила 52% (49%; 58%), у 2,7% (5) пациентов ФВ ЛЖ была менее 40%. Зоны гипо- и акинезии были выявлены у 64,5% (120), у 25,8% (48) наблюдались только зоны гипокинезии, у 9,7% (18) пациентов нарушений двигательной активности миокарда не обнаружено. Более подробно данные о результатах проведенной пациентам ЭхоКГ представлены в табл. 3.

Среди осложнений ИМ наиболее часто регистрировались нарушения ритма и проводимости, а также хроническая сердечная недостаточность. Более подробно данные об осложнениях представлены на рис. 2.

Среди нарушений ритма и проводимости наиболее часто регистрировались единичная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия — в 18,0% (34) случаев. Значительно реже регистрировались фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия — в 2,1% (4) и 0,5% (1) случаев соответственно, фибрилляция предсердий — в 1,6% (3), синоаурикулярные блокады — в 0,5% (1), атриовентрикулярные блокады 3-й степени и 2-й степени — в 1,6% (3) и 0,5% (1) соответственно, блокада правой и левой ножек пучка Гиса — в 3,7% (7) и 2,1% (4) соответственно.

С учетом противопоказаний к назначению групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, частота назначения бета-адреноблокаторов (БАБ) составила 95,2% (178 из 187), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартанов — 95,2% (178 из 187), статинов — 99,5% (188 из 189), двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) — 98,9% (187 из 188), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) рецепторов при ФВ ЛЖ ≤ 40% — 28,6% (2 из 7).

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациентов с ИМ молодого возраста

Показатель	Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)
Гемоглобин, г/л	153,0 (147,0; 163,5)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	11,3 (9,1; 14,6)
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	81,8 (39,2; 210,0)
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	57,0 (38,1; 87,8)
Билирубин, мкмоль/л	11,9 (9,1; 16,1)
Тропонин I, нг/мл	9,06 (1,2; 27,7)
МВ фракция креатинфосфокиназы, ЕД/л	68,5 (24,0; 216,5)
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,5; 6,0)
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,8 (2,4; 3,3)
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,3)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,2; 2,2)
Креатинин, мкмоль/л	93 (83; 107)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,5 (5,0; 6,2)

Таблица 3

Результаты ЭхоКГ пациентов с ИМ молодого возраста

Показатель	Значение
ЛП, см	3,9 (3,6; 4,2)
КДР, см	5,5 (5,2; 5,8)
КСР, см	3,9 (3,6; 4,2)
ТМЖП, см	1,0 (1,0; 1,2)
ТЗСЛЖ, см	1,0 (0,9; 1,1)
ФВ, %	52,0 (49,0; 58,0)
Дилатация ПЖ, % (n)	32,8 (61)
Наличие легочной гипертензии, % (n)	11,8 (22)
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ, % (n)	28 (52)
Регургитация на ТК II степени, % (n)	21 (39)
Регургитация на ТК III степени, % (n)	3,2 (6)
Регургитация на МК II степени, % (n)	47,3 (88)
Регургитация на МК III степени, % (n)	3,8 (7)
Регургитация на АК II степени, % (n)	3,8 (7)
Регургитация на АК III степени, % (n)	0,5 (1)

Примечание: ЛП — левое предсердие, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан, МК — митральный клапан, АК — аортальный клапан.

При этом метопролола сукцинат был назначен в 92,7% (165) случаев, карведилол — в 2,2% (4), бисопролол — в 5,1% (9). Лизиноприл получали 58,4% (104) пациентов, каптоприл — 14,6% (26), периндоприл — 11,2% (20), валсартан — 5,6% (10), зофеноприл — 4,5% (8), эналаприл — 3,9% (7), лозартан — 1,2% (2), фозиноприл — 0,6% (1). 96,7% (182) пациентов был назначен аторвастатин, в 3,3% (6) — розувастатин.

Ацетилсалициловая кислота была назначена в 100% случаев, клопидогрель — в 60,4% (113), тикагре-лор — в 39,6% (74).

Спиrolактон среди пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ назна-чался в 28,6% (2) случаев, случаев назначения эплерено-на не было.

Обсуждение

Полученная в нашем исследовании частота встречае-мости ИМ в молодом возрасте среди всех пациентов

с ИМ согласуется с данными других исследований [6–8] и составляет 3,4–6,6% на протяжении 2015–2019 гг.

Профиль ФР развития ИМ в нашей выборке пациен-тов аналогичен профилю ФР в большинстве других по-добных исследований. Наиболее часто встречались такие ФР, как мужской пол: в нашем исследовании — в 92,1% случаев, в аналогичных исследованиях — в 79–81% слу-чаев [2, 9]; курение: в нашем исследовании — в 77,8% случаев, в аналогичных — в 56–90% случаев [2, 10]; отя-гощенная наследственность — в 49,2% и 27–64% случаев соответственно [9, 10]. Несколько реже встречалось ожи-рение: в нашем исследовании — в 39,7%, в подобных — в 22–30% случаев [2, 9], сахарный диабет: в 10,6% слу-чаев в нашем исследовании, в 11,0% — в аналогичном [9]. Вместе с тем в нашей выборке пациентов трое из четы-рех пациентов страдали ГБ, в аналогичных исследовани-ях ГБ встречалась реже — в 16–35,6% случаев [2, 9].

Клиническая картина ИМ в нашем исследовании не отличалась от данных других исследований и от кли-нической картины ИМ у пациентов старшего возраста [2, 11]. Наиболее частыми жалобами пациентов являлись жалобы на боли в грудной клетке — в 92,5%, потли-вость — в 40,7%, одышку и слабость — в 38,1%.

У 87,8% пациентов на ЭКГ регистрировался подъем сегмента ST, что аналогично результатам большинства других исследований [9], но при этом в последних ра-ботах отмечается рост числа случаев ИМ без подъема сегмента ST. Так, по данным J. Jortveit и соавт., толь-ко 40% пациентов имеют подъем сегмента ST на ЭКГ [9], что согласуется с работой Rajiv Gulati, по данным кото-рой до 2/3 пациентов с ИМ не имеют подъема сегмента ST на ЭКГ [11].

В нашей работе по данным КАГ у 46,6% (76) паци-ентов было диагностировано однососудистое поражение КА, данных за атеросклероз КА не было получено у 1,8% (3) пациентов, гемодинамически незначимый атероскле-роз КА был выявлен у 3,1% (5) пациентов. По данным других исследований, при ИМ у молодых пациентов неизменные, малоизмененные КА и однососудистые поражения встречаются чаще, чем у больных более старшего возраста [12]. Метаанализ пяти исследований, проведенный Lei с соавт., показал, что однососудистое поражение КА встречается у 42,9% молодых пациентов с ИМ, многососудистое — у 34,3% [13]. По данным ис-следования VIRGO (The Variation in Recovery: Role of

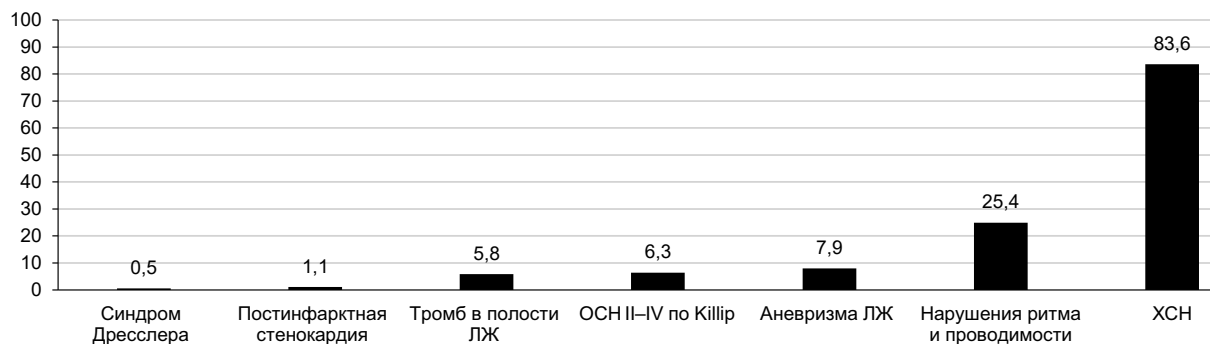


Рис. 2. Профиль осложнений ИМ среди пациентов молодого возраста:

ОШН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек

Gender on Outcomes of Young AMI Patients, число случаев ИМ у молодых пациентов при необструктивном поражении КА составляет 11,1% [14], на основании работы J. Jortveit — 9% [2]. Однако у 18,4% (30) пациентов было выявлено поражение 3 и более КА.

Что касается лекарственной терапии, то частота назначения ИАПФ/сартанов, БАБ, ДААТ, статинов с учетом противопоказаний приближалась к 100% случаев, необоснованно лекарственная терапия была не назначена в единичных случаях. Редко применялись АМКР при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, которые были назначены только двум из семи пациентов.

Отрадно, что частота назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, в нашем исследовании была даже выше, чем в аналогичных. По данным J. Jortveit и соавт., ацетилсалициловая кислота при выписке была назначена 95% пациентам молодого возраста с ИМ, ингибитор Р2Y12-рецепторов — 91%, ДААТ и статины — 90% пациентов [2].

Вместе с тем интересен тот факт, что, несмотря на высокую частоту применения прогноз-модифицирующих групп лекарственных препаратов, пациентам не всегда назначались предлагаемые в клинических рекомендациях препараты из групп ИАПФ/сартанов и БАБ. Кроме указанных в клинических рекомендациях лизиноприла, каптоприла, зофеноприла, эналаприла, валсартана, пациенты получали периндоприл, фозиноприл, лозартан, а среди БАБ — кроме метопролола и карведилола, бисопролол [15, 16].

Заключение

Проведенное исследование затрагивает актуальную тему ведения молодых пациентов с ИМ. Оно акцентирует внимание на ФР, клинической и ангиографической картине, вторичной профилактике. Полученные результаты имеют весомое значение для практического здравоохранения, так как позволяют сконцентрировать усилия по профилактике первичного ИМ у молодых пациентов в соответствии с выявленными ФР, характерными для изучаемого региона.

Продолжение работы, включающее оценку влияния различных анализируемых в данной статье параметров на прогноз молодых пациентов, перенесших ИМ, во многом также способно в будущем сконцентрировать усилия практического врача по профилактике уже повторного ИМ, мозгового инсульта и смерти.

Ограничения. Основным ограничением нашего исследования был его ретроспективный характер. Однако этот аспект дал нам возможность изучить значительное число лиц, перенесших ИМ в молодом возрасте. Кроме того, у нас нет данных о генетических факторах или факторах образа жизни, не отраженных в истории болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Townsend N., Nichols M., Scarborough P. et al. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015. *Eur. Heart J.* 2015;36(40):2696–705. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv428
2. Jortveit J., Pripp A.H., Langørgen J. et al. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. *Heart.* 2020;106:1420–1426. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316067
3. Sulo G., Igland J., Nygård O., Vollset S.E. et al. Favourable trends in incidence of AMI in Norway during 2001–2009 do not include younger adults: a CVDNOR project. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014Nov;21(11):1358–64. DOI: 10.1177/2047487313495993
4. Andersson C., Vasan R.S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15:230–40. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154
5. Данилов А.В., Кобзарь И.И., Нагибин О.А. и др. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области: 2014–2018 гг. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):439–49. [Danilov A.V., Kobzar I.I., Nagibin O.A. et al. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Rязan district: 2014–2018. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):439–49. (in Russian.)]. DOI: 10.23888/HMJ201973439-449
6. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A. et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(4):337–345. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.054
7. Bangalore S., Fonarow G.C., Peterson E.D. et al. Get with the Guidelines Steering Committee and Investigators. Age and gender differences in quality of care and outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2012;125(10):1000–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.11.016
8. Doughty M., Mehta R. et al. Acute myocardial infarction in the young. The University of Michigan experience. *Am. Heart J.* 2002;143(1):56–62. DOI: 10.1067/mhj.2002.120300
9. Wittlinger T., Seifert C., Simonis G. et al. Prognosis in myocardial infarction of young patients: Results of a prospective registry. *Int. J. Cardiol.* 2020;300:1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.10.037
10. Андреев Е.Ю., Явлов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология.* 2018;58(10):53–58. [Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M. et al. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Prevalence and Cardio-Vascular Risk Factors. *Kardiologiya.* 2018;58(10):53–58. (in Russian.)]. DOI: 10.18087/kardio.2018.10.10184
11. Gulati R., Behfar A., Narula J. et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95(1):136–156. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.001
12. Nadia A. Khan, Stella S. Daskalopoulou, Igor Karp et al. Sex Differences in Acute Coronary Syndrome Symptom Presentation in Young Patients. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(20):1863–1871. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10149 80
13. Lei L., Zeng Bin. Risk factor differences in acute myocardial infarction between young and older people: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2019;32(2):163–176. DOI: 10.5935/2359-4802.20190004
14. Spatz E.S., Curry L.A., Masoudi F.A. et al. The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Classification System: A Taxonomy for Young Women With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2015;132(18):1710–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016502
15. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020:1–152. *Clinical recommendations. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Ministry of Health of the Russian Federation.* 2020:1–152. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/154_3.
16. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. (In Russian.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103

Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

Врачами-клиницистами неоднократно было отмечено увеличение уровня печеночных трансаминаз у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, причем однозначного ответа на вопрос, чем обусловлено данное изменение лабораторных показателей, на данный момент не получено. Течение COVID-19 нередко осложняется развитием гематофагоцитарного синдрома, для лечения которого требуется назначение упреждающей противовоспалительной терапии, которая представлена биологическими препаратами (ингибиторы интерлейкина-6 или блокаторы JAK-киназы) и глюкокортикостероидами. Замечено, что на фоне применения биологической терапии происходит повышение уровня АЛТ и АСТ. **Цель исследования:** проанализировать возможное влияние биологической терапии на функциональное состояние печени. **Материал и методы.** В исследование случайной выборкой было включено 38 пациентов с диагнозом по МКБ-10 U07.1 (18 женщин и 20 мужчин). Критериями включения являлись контроль аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина не менее трех раз за период госпитализации, а также повышение данных показателей выше референсных значений. Данное исследование осуществлялось при назначении противовоспалительной упреждающей терапии. **Результаты.** Медиана ($Me \pm SD$) возраста пациентов составила $57 \pm 14,67$ года. U-критерий Манна–Уитни показал отсутствие значимых различий активности печеночных ферментов и общего билирубина при поступлении в инфекционный госпиталь ($p > 0,05$). Статистически значимая разность при оценке показателей при поступлении и при выписке была определена с использованием теста Вилкоксона по уровню АЛТ в группе, получавшей биологические препараты ($p = 0,004$). В остальных случаях статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$). При анализе уровня ферментов за весь период госпитализации с помощью критерия Фридмана уровень значимости изменений печеночных трансаминаз у группы с применением биологических препаратов оказался равным для АЛТ $p = 0,001$. У них же, при оценке изменений за весь период госпитализации по коэффициенту де Ритиса, p -значение также было достоверным ($0,001$). **Заключение.** Данное исследование демонстрирует необходимость контроля уровня печеночных трансаминаз, особенно при назначении биологической терапии гематофагоцитарного синдрома.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; гематофагоцитарный синдром; ингибиторы ИЛ-6; блокаторы JAK-киназы; аспартатаминотрансфераза; аланинаминотрансфераза; функциональное состояние печени.

Для цитирования: Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):63–67.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-63-67>

Для корреспонденции: Елисеева Людмила Юрьевна — аспирант, врач-терапевт; e-mail: luu_mu@mail.ru

Информация об авторах

Елисеева Л.Ю. (Eliseeva L.Yu.), <https://orcid.org/0000-0003-2019-2954>

Елисеев А.С. (Eliseev A.S.), <https://orcid.org/0000-0001-7412-3570>

Боровкова Н.Ю. (Borovkova N.Yu.), <http://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Василькова А.С. (Vasilkova A.S.), <https://orcid.org/0000-0003-3826-3415>

Eliseeva L.Yu., Eliseev A.S., Borovkova N.Yu., Vasilkova A.S.

COMPROMISED LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

Clinicians have noted an increase in the level of hepatic transaminase in patients with the new coronavirus infection COVID-19 a number of times, and an unambiguous answer to the question of what caused this change in laboratory indices has not been received yet. The course of COVID-19 is often complicated by the development of haemophagocytic syndrome, and preventive anti-inflammatory therapy is required for its treatment, which is represented by biologic drugs (interleukin-6 inhibitors or JAK-kinase blockers) and glucocorticosteroids.

It has been noted that the level of ALT and AST increases against the background of biological therapy. **The objective of the present study** was to analyze the possible effect of biological therapy on the functional state of the liver. **Material and methods.** The study randomly included 38 patients diagnosed with ICD-10 U07.1 (18 women and 20 men). Inclusion criteria were control of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), bilirubin at least three times during the period of hospitalization, as well as an increase in these indicators above the reference values. This study was carried out while prescribing preventive anti-inflammatory therapy. **Results.** The median ($Me \pm SD$) age of the patients was 57 ± 14.67 . Mann–Whitney U-test showed no significant difference in the activity of liver enzymes and total bilirubin upon admission to the infectious diseases hospital ($p > 0.05$). A statistically significant difference in indicators evaluation at admission and at discharge was determined using the Wilcoxon test for ALT levels in the group receiving biologic drugs ($p = 0.004$). In other cases, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). When analyzing the level of enzymes for the entire period of hospitalization with the use of Friedman criterion, the level of changes in hepatic transaminases in the group with the use of biologic drugs turned out to be equal for ALT $p = 0.001$. When assessing changes over the entire

period of hospitalization by the de Ritis coefficient, the *p*-value was also significant (0.001) in this group. **Conclusion.** This study shows the necessity to control the level of hepatic transaminase, especially when prescribing biological therapy for haemophagocytic syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; new coronavirus infection; hemophagocytic syndrome; IL-6 inhibitors; JAK-kinase blockers; aspartate aminotransferase; alanine aminotransferase; liver function.

For citation: Eliseeva L.Yu., Eliseev A.S., Borovkova N.Yu., Vasilkova A.S. Compromised liver function in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):63–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-63-67>

For correspondence: Liudmila Yu. Eliseeva — Privolzhsky Research Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: luu_muu@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.11.2020

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое респираторное вирусное заболевание. Болезнь вызывает РНК-вирус SARS-CoV-2, который входит в семейство *Coronaviridae*, род *Betacoronavirus*. Вирус относят к II группе патогенности наряду с SARS-CoV и MERS-CoV [1], в которую включены также ВИЧ, возбудители сибирской язвы, холеры, ящура. Данный аспект делает социально и экономически значимым изучение заболевания и связанных с ним осложнений.

Для развития заболевания COVID-19 необходимо проникновение вируса в клетку. Это происходит посредством связывания S-гликопротеида оболочки вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Данные рецепторы находятся на поверхности клеток различных систем, в том числе пищеварительной, мочевыделительной, но быстрее всего поражается дыхательная система, а именно — альвеолярные клетки II типа. Массовое их поражение определяет клиническую картину заболевания: диффузно-альвеолярное повреждение с развитием вирусно-бактериальной пневмонии и дыхательной недостаточности. Однако болезнь затрагивает и другие органы. Согласно данным литературы, это связано с развитием вторичного вирус-индуцированного гемофагоцитарного синдрома, который может привести к полиорганной недостаточности и нарушению системы гемостаза.

Гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов), возникающий при коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой разновидность цитокинового шторма, при котором происходит патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также маркеров воспаления. Лабораторными критериями развития данного состояния являются: лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, высокий уровень интерлейкина-6 (> 40 пг/мл), повышение уровня С-реактивного белка (> 75 мг/л), ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови, значительное повышение уровня D-димера (в 4 раза и более по сравнению с референтным значением) или его быстрое нарастание,

повышение уровня продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемия, нормальное или укороченное протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, нормальный уровень антитромбина III [2].

При заболевании новой коронавирусной инфекцией на фоне сопутствующих хронических заболеваний отмечен худший исход болезни или возможно развитие атипичной, внелегочной картины заболевания, в том числе с поражением билиарного тракта [3, 4]. Так, за последнее время увеличивается число публикаций, описывающих поражение печени. Замечено повышение уровня билирубина у больных COVID-19. Это свидетельствует о возможных нарушениях функционального состояния печени при новой коронавирусной инфекции [5].

В условиях инфекционных госпиталей врачами-клиницистами у ряда больных COVID-19 регистрировалось увеличение уровня печеночных трансаминаз. Выявление дисфункции печени основано на повышении количества печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) — маркеров токсического поражения печени. Этот факт также замечен и при экспертизе, проводимой в системе обязательного медицинского страхования. Все это вызывает ряд вопросов: что является причиной поражения печени и как верно формулировать диагноз для исключения разногласий между клиницистами и экспертами?

Существуют предположения о наличии взаимосвязи между тяжестью заболевания и увеличением трансаминаз [6]. Одна из возможных причин поражения печени — гемофагоцитарный синдром с аутоиммунным поражением холангиоцитов. На основе секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты доказано, что в холангиоцитах, наряду с энтероцитами подвздошной и толстой кишки, определяется высокая экспрессия АПФ2 [7, 8]. Данный факт может говорить о возможном вирусном поражении печени. При этом клиническая картина поражения печени может быть скудной или нивелироваться тяжестью легочных проявлений болезни. В то же время при гистологическом изучении биоптатов печени обнаружен морфологический субстрат для повышения печеночных трансаминаз: описаны диффузные изменения внутрипеченочных сосудистых структур с тромбозом, следствием которых является некроз гепатоцитов [9]. В этом случае не исключается аутоиммунное поражение эндотелия, которое может приводить к тромбозу. Одновременно

с этим Mansoor N. Bangash и соавт. утверждают, что причин для беспокойства за пациентов с повышенным уровнем трансаминаз нет ввиду отсутствия клинической картины гепатита. В целом же практически во всех публикациях факт ферментативной дисфункции печени представляется в виде лабораторных изменений без клинической картины острого гепатита [10].

Исследования, направленные на изучение дисфункции печени при COVID-19, указывают несколько возможных причин повышения печеночных трансаминаз: 1) поражение печени вирусом, 2) повреждение аутоиммунными комплексами, 3) уничтожение зараженных клеток печени системой иммунного ответа, 4) токсическое действие лекарственных веществ. Поэтому возникает необходимость контроля ферментов печени и верной интерпретации полученных результатов в ходе лечения пациентов с COVID-19. Это особенно важно при купировании гемофагоцитарного синдрома препаратами с назначением off-label.

В настоящее время в литературе практически не освещено влияние препаратов, используемых для купирования гемофагоцитарного синдрома, на функциональное состояние печени.

Цель исследования. В данной работе была предпринята попытка оценки функционального состояния печени у больных с COVID-19 и проанализировано влияние биологической терапии на него при тяжелом течении заболевания.

Материал и методы

Нерандомизированное ретроспективное сплошное исследование проведено на базе инфекционного госпиталя COVID-19 университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. В исследование случайной выборкой было включено 38 пациентов с диагнозом по МКБ-10 U07.1 (18 женщин и 20 мужчин), которые проходили стационарное лечение с мая по июнь 2020 г. Критериями включения являлись контроль аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина не менее трех раз за период госпитализации, а также повышение данных показателей выше референсных значений. Данное исследование осуществлялось в период назначения противовоспалительной упреждающей терапии (введения биологических препаратов или назначения глюкокортикостероидов). Проводилась оценка коэффициента де Ритиса (соотношение сывороточных АСТ/АЛТ). У всех пациентов был отрицательный результат на определение вирусов гепатита В, С. Анамнестиче-

ских и инструментальных данных, подтверждающих у пациентов гепатит А и Е, получено не было. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не проводилось. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики с определением медианы (Me), среднеквадратичного отклонения (SD) и доверительного интервала (ДИ); принадлежность выборки к распределению оценивалась с помощью критерия согласия Колмогорова–Смирнова. Для статистической обработки также применялись U-критерий Манна–Уитни, T-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Мощность исследования рассчитана с учетом уровня значимости 0,05 и при мощности критерия 0,8 [11].

Результаты

Анализ исследования продемонстрировал следующее. Медиана (Me $\pm$ SD) возраста пациентов составила $57 \pm 14,67$ года. Me $\pm$ SD для АСТ (ЕД/л) при госпитализации составила $38,2 \pm 15,77$ (95% ДИ 33,19–43,23), при наихудшем показателе за госпитализацию — $65,55 \pm 48,93$ (95% ДИ 49,99–81,11), при выписке — $40,5 \pm 21,2$ (95% ДИ 33,81–47,29). Me $\pm$ SD для АЛТ (ЕД/л) при госпитализации — $35,26 \pm 20,84$ (95% ДИ 28,64–41,89), при наихудшем показателе за госпитализацию — $91,5 \pm 71,65$ (95% ДИ 68,72–114,28), при выписке — $68,89 \pm 47,59$ (95% ДИ 53,76–84,03). Me $\pm$ SD для общего билирубина (ммоль/л) на момент госпитализации составила $12,24 \pm 6,98$ (95% ДИ 10,02–14,47), при наихудшем показателе за госпитализацию — $11,05 \pm 6,45$ (95% ДИ 9,00–13,10), при выписке — $11,9 \pm 7,04$ (95% ДИ 9,74–14,22). Вышеописанные биохимические показатели приведены в табл. 1.

При госпитализации коэффициент де Ритиса составил $0,97 \pm 0,64$ (95% ДИ 0,92–1,33), а в динамике — $0,80 \pm 0,33$ (95% ДИ 0,75–0,96), на момент выписки — $0,63 \pm 0,49$ (95% ДИ 0,61–0,93).

У всех исследуемых пациентов был диагностирован гемофагоцитарный синдром на основании клинических (стойкая лихорадка, снижение уровня сатурации), лабораторных (повышение уровня СРБ, ферритина, лимфопения, при исследовании уровня прокальцитонина и пресепсина была исключена бактериальная инфекция), инструментальных (более 25% поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) методов обследования.

Для купирования развившегося гемофагоцитарного синдрома была назначена упреждающая противовоспалительная терапия. У 19 человек были использо-

Таблица 1

Биохимические показатели крови пациентов на разных этапах госпитализации

Параметр	Me $\pm$ SD (n = 38)		
	при госпитализации	наихудший показатель за госпитализацию	при выписке
АСТ, ЕД/л	$38,2 \pm 15,77$	$65,55 \pm 48,93$	$40,5 \pm 21,20$
АЛТ, ЕД/л	$35,26 \pm 20,84$	$91,5 \pm 71,65$	$68,89 \pm 47,59$
Билирубин общий, ммоль/л	$12,24 \pm 6,98$	$11,05 \pm 6,45$	$11,9 \pm 7,04$

ваны ингибиторы интерлейкина-6 или блокаторы JAK-киназы. Остальные 19 пациентов получали метилпреднизолон или дексаметазон.

У-критерий Манна-Уитни показал отсутствие значимых различий активности печеночных ферментов и общего билирубина при поступлении в инфекционный госпиталь ($p > 0,05$). Далее мы сравнили динамику показателей АСТ и АЛТ в анализах при поступлении и при выписке с помощью Т-критерия Вилкоксона. Статистически значимая разность была определена по уровню АЛТ в группе, получавшей биологические препараты (ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы JAK-киназы) ($p = 0,004$). Среди лиц, лечившихся без использования последних, достоверной разницы в динамике показателей печеночных ферментов выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении изменений уровня печеночных ферментов за весь период госпитализации без применения биологических препаратов p -значение для АСТ составило 0,20, а для АЛТ — $p = 0,10$. При анализе уровня ферментов у пациентов, получавших лечение с применением биологических препаратов, значение достоверности для АСТ — $p = 0,41$; АЛТ — $p = 0,001$ (данные значения получены с помощью критерия Фридмана). p -значение для общего билирубина составило больше 0,05. При оценке изменений за весь период госпитализации по коэффициенту де Ритиса с помощью критерия Фридмана p -значение составило 0,001.

Обсуждение

Проведенное исследование показало пример поражения печени при COVID-19. Изначально ни у одного пациента, включенного в исследование, не было отмечено ни одного из клинических признаков гепатита, таких как: желтушность кожных покровов, кожный зуд, тошнота, рвота, боли в мышцах и суставах, боли в животе. В то же время у всех пациентов, включенных в исследование, было констатировано преходящее бессимптомное увеличение активности печеночных аминотрансфераз.

У всех пациентов до и во время лечения отмечен уровень печеночных ферментов, превышающий референсные значения, при нормальных показателях общего билирубина. При этом статистически значимой разницы в уровне ферментов на момент госпитализации среди пациентов в группе, которая получала ингибиторы ИЛ-6 или блокаторы JAK-киназы, и группе, которая не получала эти препараты, не было. Подтверждением токсического поражения печени также было снижение коэффициента де Ритиса в диапазоне 0,75–0,96 на момент лечения с сохранением этого уровня до момента выписки (0,61–0,93) [12]. Указанный диапазон значений коэффициента оказался характерен для изолированно повышенного АЛТ, что подтверждается при динамической оценке этого показателя на момент госпитализации и при выписке. Анализ влияния препаратов биологической терапии на активность печеночных ферментов продемонстрировал статистически значимое влияние лишь на уровень АЛТ.

На основании полученных данных можно предпо-

лагать, что увеличение ферментов печени, в частности АЛТ, может быть связано с назначением ингибиторов ИЛ-6 или блокаторов JAK-киназы. В целом можно предположить, что повышение печеночных трансаминаз во время госпитального этапа лечения у таких больных связано с тяжестью основного заболевания — COVID-19.

Важно понимать, что назначение препарата off-label требует строгого контроля изменений в клиническом состоянии и биохимических анализах. При назначении биологических препаратов целесообразно проводить исследование уровня печеночных трансаминаз с внесением необходимых коррективов в лечение.

На примере полученных данных наличие гиперферментемии при COVID-19 выглядело как преходящее бессимптомное состояние.

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует функциональные поражения печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Это диктует клиницисту необходимость контроля уровня печеночных трансаминаз при лечении таких больных, особенно при назначении ингибиторов ИЛ-6 или блокаторов JAK-киназы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Юсубалиева Г.М., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):7–20. [Baklaushchev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Jusubalieva G.M., Lesnjak V.N., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaja praktika*. 2020;11(1):7–20. (in Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract26339
2. Камкин Е.Г. Временные методические рекомендации. профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9. 2020. [Kamkin E.G. Temporary guidelines. prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Versija 9. 2020 (in Russian)]
3. Abobaker A., Raba A.A., Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;92:2458–2464. DOI: 10.1002/jmv.26157
4. Lu-Lu Zhai, Feng Xiang, Wei Wang, Lun Wu, Lin Ye, Li-Chao Yao, Zhi-Gang Tang. Atypical presentations of coronavirus disease 2019 in a patient with acute obstructive suppurative cholangitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020:135–140. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.05.003
5. Paliogiannis P., Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver International*. 2020:1787–1788. DOI: 10.1111/liv.14477
6. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(5):428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
7. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуков В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;8:4–11. [Maev I.V., Shpektor A.V., Vasil'eva E.Yu., Manchukov V.N., Andreev D.N. New coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskij arhiv*. 2020;8:4–11. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767

8. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2120–2152. [Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G., Nikonov E.L., Chulanov V.P., Belousova E.A. et al. Temporary guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of a new coronavirus pandemic (COVID-19)». *Profilakticheskaja medicina*. 2020;23(3):2120–2152. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed202023032120
9. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L., Morotti D., Zerbi P., Carsana L., Rossi R., Lauri E., Pellegrinelli A., Nebuloni M. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver International*. 2020;40(9):2110–2116. DOI: 10.1111/liv.14601
10. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(6):529. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4
11. Тихова Г. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(3). [Tihova G. We are planning a clinical trial. Question# 1: How to determine the required sample size? *Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2014;8(3). (in Russian)]
12. Северин С., Алейникова Т., Осипов Е., Силаева С. Биологическая химия. 2017. [Severin S., Alejnikova T., Osipov E., Silaeva S. *Biologicheskaja himija*. 2017. (in Russian)]

Поступила 12.11.2020

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2021

Попова Е.К.¹, Архипова Н.С.², Ильин Н.В.², Асекритов А.Д.¹, Игнатьев Е.А.¹,
Соловьева Д.В.¹, Неустроева М.Г.¹, Попов И.О.¹

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова»
Минобрнауки России, 677000, Якутск, Россия

²ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины» Минздрава
России, 677010, Якутск, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к орфанным заболеваниям, характеризующимся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). ЛАГ является труднодиагностируемой патологией ввиду неспецифичности первых симптомов. Без ранней диагностики и лечения прогноз ЛАГ крайне неблагоприятен, так при системной склеродермии 60% больных умирают в первые 2 года. В Республике Саха (Якутия) в настоящее время насчитывается 38 пациентов с ЛАГ, при этом наблюдается тенденция к увеличению их количества. С этим связана необходимость проведения научных исследований пациентов с ЛАГ, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Представлено клиническое наблюдение в течение 1,5 года за пациенткой 45 лет с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, которое демонстрирует трудности в дифференциальной диагностике ЛАГ, позднее начало применения ЛАГ-специфической фармакотерапии. В статье рассматривается эффективность применения оригинальных ЛАГ-специфических лекарственных препаратов и их дженериков.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; системная склеродермия; силденафил; илопрост; риоцигуат.

Для цитирования: Попова Е.К., Архипова Н.С., Ильин Н.В., Асекритов А.Д., Игнатьев Е.А., Соловьева Д.В., Неустроева М.Г., Попов И.О. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):68–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-68-74>

Для корреспонденции: Попова Елена Капитоновна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова; e-mail: ecapopova@yandex.ru

Информация об авторах

Попова Е.К. (Popova E.K.), <http://orcid.org/0000-0002-9338-1644>

Архипова Н.С. (Arkhipova N.S.), <http://orcid.org/0000-0002-6433-3424>

Ильин Н.В. (Ilyin N.V.), <http://orcid.org/0000-0001-6747-15845>

Асекритов А.Д. (Asekritov A.D.), <https://orcid.org/0000-0002-3042-722X>

Игнатьев Е.А. (Ignatiev E.A.), <https://orcid.org/0000-0001-8815-6824>

Соловьева Д.В. (Solovieva D.V.), <https://orcid.org/0000-0003-4496-6707>

Неустроева М.Г. (Neustroeva M.G.), <https://orcid.org/0000-0002-7738-7253>

Попов И.О. (Popov I.O.), <http://orcid.org/0000-0002-0876-561X>

**Popova E.K.¹, Arkhipova N.S.², Ilyin N.V.², Asekritov A.D.¹, Ignatiev E.A.¹, Solovyova D.V.¹,
Neustroeva M.G.¹, Popov I.O.¹**

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

¹Medical Institute of North-Eastern Federal University named M.K. Ammosov, 677000, Yakutsk, Russia

²Republican Hospital № 1 — National Center of Medicine, 677010, Yakutsk, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an orphan disease characterized by an increase in pulmonary vascular resistance (PVR). PAH is a pathology, difficult to diagnose due to the non-specificity of its first strokes. The prognosis of PAH is extremely unfavorable without early diagnosis and treatment, as with systemic scleroderma, 60% of patients die in the first 2 years. In the Republic of Sakha (Yakutia), there are currently 38 patients with PAH, and a tendency towards an increase in their number is noted. The necessity to conduct scientific research on PAH patients living in the Republic of Sakha (Yakutia) is urgent due to the fact. The article represents a 1.5-year clinical observation of a 45-year-old patient with PAH associated with systemic scleroderma, which demonstrates difficulties in the differential diagnosis of PAH, late initiation of PAH-specific pharmacotherapy. The article discusses the efficiency of the original PAH-specific drugs use, and their generics.

Key words: pulmonary arterial hypertension; systemic scleroderma; sildenafil; iloprost; riociguat.

For citation: Popova E.K., Arkhipova N.S., Ilyin N.V., Asekritov A.D., Ignatiev E.A., Solovyova D.V., Neustroeva M.G., Popov I.O.

Pulmonary arterial hypertension associated with systemic scleroderma. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):68–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-68-74>

For correspondence: Elena K. Popova — MD, PhD, assistant professor, Department of Public Health and Health Care, General Hygiene and Bioethics, Institute of Medicine, Ammosov North-Eastern Federal University; e-mail: ecapopova@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением давления в сосудах легких и нарастанием общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) и давления в легочной артерии, часто прогрессирующим течением с быстрым развитием декомпенсации правого желудочка, фатальным прогнозом. Это хроническая прогрессирующая патология, в основе которой лежат вазоконстрикция и структурное ремоделирование сосудистого русла, что проявляется перегрузкой правого желудочка и нарастающей хронической сердечной недостаточностью и при отсутствии адекватной специфической терапии приводит к летальному исходу пациента. Как правило, при легочной гипертензии по гемодинамическим показателям определяют повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., одновременно давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) должно составлять ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ЕД Вуда [1, 2].

ЛАГ может быть как первичной, самостоятельной нозологией в виде идиопатической легочной гипертензии (ИЛАГ), так и вторичным проявлением системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), клапанного аппарата сердца, систолической и диастолической дисфункции сердца, патологии легких и легочных сосудов, гипоксемии [1, 2].

По данным регистров, распространенность ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ (системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, смешанные заболевания соединительной ткани), колеблется в пределах от 2,8 до 32% и занимает первое место по частоте в группе вторичных ЛАГ [1–4]. Среди системных заболеваний, ассоциированных с ЛАГ, ведущее место (с частотой около 20%) занимает системная склеродермия [5–7]. При этом у женщин ассоциированная с системной склеродермией ЛАГ (ЛАГ-ССД) по сравнению с ИЛАГ наблюдается чаще — в соотношении 4:1 [8].

В Республике Саха (Якутия) в настоящее время насчитывается 38 пациентов с верифицированной легочной артериальной гипертензией: 16 — с ИЛАГ, 22 — с ЛАГ, у 2 пациентов среди них — ЛАГ-ССД.

Несмотря на то что клинические проявления и течение ЛАГ-ССД аналогичны ИЛАГ, диагностика на раннем этапе очень затруднительна. Так, по результатам ретроспективного анализа, течение ЛАГ-ССД имело длительный — до 5 лет — бессимптомный период. Заболевание можно было заподозрить только по результатам электрокардиограммы (перегрузка правых отделов) и/или по рентгенологическим проявлениям (выбухание дуги аорты по левому контуру сердца). В дальнейшем у этих пациентов отмечался период выраженных клинических симптомов, от кровохарканья до синкопальных состояний, но основным симптомом была одышка с прогрессированием дыхательной недостаточности и летальным исходом в среднем через 3 года от момента начала клинических проявлений [9, 10]. Всем пациентам с ЛАГ назначается специфическая стандартная терапия с воз-

действием на показатели легочного давления и ремоделирования легочных сосудов.

Представляем клинический случай ЛАГ у пациентки с ССД, проживающей в Республике Саха (Якутия).

Пациентка В., 1974 г.р., находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы с 18.01 по 01.02 2019 г.

Жалобы при поступлении на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба в обычном темпе до 50 м), чувство нехватки воздуха и давящие боли в области сердца, посинение пальцев кистей рук на холоде и при нервно-эмоциональных стрессах, головокружение, общую слабость.

Анамнез заболевания: с молодых лет (точно указать возраст затрудняется) пациентка отмечает посинение пальцев кистей рук и отечность на холоде и при нервно-эмоциональном перенапряжении. С 2010 г. обратила внимание на появление эритематозных пятен на лице, в зоне «декольте» и телеангиэктазий. В 2012 г. появились сухой кашель, одышка при умеренной физической нагрузке (ходьба в обычном темпе). Уже через год отмечала прогрессирование одышки, появление чувства нехватки воздуха, учащенного сердцебиения, головокружения и симптомов пресинкопальных состояний. В этом же году перенесла долевую пневмонию с выпотным перикардитом, лечилась у пульмонолога, терапевта.

В 2014 г. направлена в отделение ревматологии городской клинической больницы. В стационаре проведены следующие исследования: иммунологический анализ от 10.12.14: антинуклеарные антитела (ANA) — положительные; антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) — отрицательные; антитела к двухцепочной ДНК (аДНК) — 32,2 МЕ/мл; С-реактивный белок (СРБ) — 13,3 мг/л; ревматоидный фактор (РФ) — 10,3 мг/дл; мочевина — 7,0 ммоль/л, мочевая кислота — 298 мкмоль/л. Компьютерная томография (КТ) легких и средостения от 16.12.14 г. выявила признаки легочной гипертензии: легочной ствол — диаметр 41 мм, правая легочная артерия (ЛА) — 32 мм, левая ЛА — 27 мм. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) от 10.12.14 г.: корень аорты — 32 мм, восходящий отдел аорты — 30 мм, левое предсердие (ЛП) — 32 мм, конечно-диастолический размер (КДР) — 40 мм, конечно-систолический размер (КСР) — 25 мм, фракция выброса (ФВ) — 75%, правое предсердие (ПП) — 45 × 37 мм, правый желудочек (ПЖ) — 27 мм, ствол легочной артерии (ЛА) — 24 мм с надклапанным расширением ЛА до 40 мм. Трикуспидальная регургитация (+++). Заключение: Недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени, легочная гипертензия 1-й степени. Электрокардиограмма (ЭКГ) от 23.12.14: ритм синусовый, ЧСС 91 удар в минуту, гипертрофия правого желудочка, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

На основании полученных результатов пациентке был выставлен диагноз: Системная красная волчанка (СКВ), активность III. Синдром Рейно. Артралгия. Миалгия. Хейлит. Энантема. Нефропатия. Кардит.

Был назначен вначале метилпреднизон внутрь 25 мг/сут. с последующим проведением стероидной пульс-терапии метилпреднизолоном 250 мг в течение 3 сут. В дальнейшем, учитывая неэффективность проводимой медикаментозной терапии на фоне прогрессирующего течения заболевания, была назначена терапия препаратом ритуксимаб, на фоне которого продолжала сохраняться иммунологическая активность с незначительным улучшением клинической симптоматики. К сожалению, ЛАГ-специфическая терапия была не назначена. Ввиду проживания в сельской местности пациентка длительное время лечилась по предложенной схеме, которая включала кроме ритуксимаба прием бета-адреноблокатора (бисопролол), диуретика (спиронолактон).

Ухудшение состояния пациентки стала отмечать через 6 мес. (с конца мая 2015 г.) в виде нестабильности показателей гемодинамики: усиления одышки при малейшей физической нагрузке, чувство удушья, снижения сатурации ($SpO_2 = 88\%$), снижения толерантности к физической нагрузке, появления выраженной миалгии, отеков нижних конечностей. В связи с этим была направлена в кардиологическое отделение городской больницы г. Якутска. По данным ЭхоКГ от 28.05.2015: расширение ПП — 48×39 мм; ПЖ — 29 мм, ствол ЛА — 32 мм, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 64 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени, легочная гипертензия 2-й степени.

Учитывая возраст пациентки, полученные результаты исследования в динамике по ЛАГ на фоне СКВ, было рекомендовано начать стартовую терапию силденафилом 60 мг/сут. в течение 7 сут. На фоне назначенной ЛАГ-специфической терапии у пациентки наблюдалась незначительная положительная динамика в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, уменьшения симптомов дыхательной недостаточности.

В связи с сохраняющейся тяжестью состояния, молодым возрастом (40 лет), неблагоприятным прогнозом заболевания, пациентка в сентябре 2015 г. направлена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для уточнения диагноза и подбора лекарственной терапии. По данным ЭхоКГ от 01.10.2015: корень аорты — 30 мм, восходящий отдел — 34 мм, ЛП — 38 мм, ФВ — 60%, ПП — 52×37 мм, ПЖ — 37 мм, ЛА в виде расширения легочного ствола (ЛС) — 38 мм, правая ЛА — 24 мм, левая ЛА — 22 мм. Признаки легочной гипертензии: выявлены $TR V 4,26$ м/с, $TR G 73$ мм рт. ст., $RAP 5$ мм рт. ст., среднее давление в ЛА макс. 78 мм рт. ст.; митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (+++). Капилляроскопия ногтевого ложа: вторичный синдром Рейно. Была проведена катетеризация правых отделов сердца: давление в правом предсердии (ДПП) — 3 мм рт. ст. (норма), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) — 36 мм рт. ст. (≥ 25 мм рт. ст.), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) — 6 мм рт. ст. (≤ 15 мм рт. ст.), сердечный выброс (СВ) — 4,1 л/мин, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — 585 ЕД Вуда. (> 3 ЕД Вуда). Результат: Легочная гипертензия II ФК.

2014	⊗	Ритуксимаб 800 мг (n=3)
2015	⊕	Силденафил 60 мг/сут. Июнь — 7 сут С октября Иллапрост 10 мкг/мл 4 рвс
2016	⊗	Илопрост 10 мкг/мл 4 рвс (проявились побочные действия)
2017	⊕	Силденафил 40 мг/сут
2018	⊗	Силденафил 40 мг/сут
2019	⊕	Риоцигуат 3 мг/сут (по настоящее время)

⊕ — положительная эффективность терапии

⊗ — неэффективность терапии, побочный эффект

Рис. 1. ЛАГ-специфическая терапия за период наблюдения

По результатам иммунологического анализа выявлено повышение АНФ (Нер-2) до $1/1280$ sp (норма $< 1/160$ sp).

Пациентке был поставлен диагноз: Системная склеродермия, хроническое течение, с лимитированным поражением кожи, синдром Рейно, дигитальные рубчики в анамнезе. ЛАГ III ФК, капилляроскопические изменения. Осложнения: Дыхательная недостаточность (ДН) II степени. Недостаточность кровообращения (НК) IIА стадии. Препаратом выбора был назначен илопрост ингаляционно 4 ампулы в сутки в комбинации с приемом метилпреднизолона 4 мг/сут.

Через два года (июль 2017 г.) пациентка на фоне продолжающейся рекомендованной терапии отметила ухудшение состояния в виде резкого снижения АД до 80/60 мм рт. ст., с потерей сознания до 2 мин, тахикардией и болями в нижних конечностях. В связи с этим была госпитализирована в отделение ревматологии городской клинической больницы. По данным ЭхоКГ 24.07.2017: корень аорты — 31 мм, восходящий отдел — 32 мм, ЛП — 38 мм, ФВ — 65%, расширение ПП — 55×38 мм, ПЖ — 26 мм, ствол ЛА — 31 мм, ПЛА — 23 мм, ЛЛА — 20 мм, СДЛА — 60 мм рт. ст. Митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени.

Принято решение о замене приема препарата илопрост на силденафил 400 мг/сут на фоне метилпреднизолона 4 мг/сут. После 2 мес. лечения наблюдалась положительная клиническая динамика. По ЭхоКГ от 13.09.2017: корень аорты — 33 мм, восходящий отдел — 32 мм, ЛП — 38 мм, ФВ — 70%, расширение ПП — 57×40 мм; ПЖ — 26 мм, ствол ЛА — 35 мм, СДЛА — 70 мм рт. ст. Митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Легочная гипертензия 2-й степени.

Ввиду отсутствия оригинального силденафила через 9 мес. от начала приема (с апреля 2018 г.) пациентка была переведена на лечение дженериком силденафила 40 мг/сут.

На фоне приема дженерика силденафила (в ноябре 2018 г.) пациентка вновь госпитализирована

Динамика основных показателей эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) пациентки В.

Показатели ЭхоКГ	10.12.2014	28.05.2015	01.10.2015	30.11.2016	24.07.2017	13.09.2017	06.12.2018	18.01.2019	11.06.2019
Корень аорты, мм	32	33	30	30	31	33	34	34	32
Восходящий отдел аорты, мм	30	32	34	32	32	32	36	35	31
ЛП, мм	32	34	38	34	36	38	44	41	39
МЖП, мм	11	11	10	13	12	11	11	11	10
КДР, мм	40	39	52	44	45	48	47	47	48
ЗСЛЖ, мм	11	11	11	10	10	10	11	11	10
КСР, мм	25	25	34	26	27	29	27	28	29
ФВ, %	75	68	60	70	65	70	74	71	70
ПЖ, мм	27	29	37	24	26	27	27	28	30
ПСПЖ, мм	—	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
ПП, мм	45×37	48×39	52×37	54×38	55×38	57×40	60×44	61×44	56×41
Ствол ЛА, мм	24	32	38	27	31	35	39	41	38
Правая ЛА, мм	—	—	24	—	23	—	21	21	21
Левая ЛА, мм	—	—	22	—	20	—	20	20	21
СДЛА, мм рт. ст.	—	64	78	58	60	70	84	80	60
ТК									
V м/с	2,93		4,26						
G мм рт. ст.	34,4		73,0						

Примечание: ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; КДР — конечно-диастолический размер; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КСР — конечно-систолический размер; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ПСПЖ — передняя стенка правого желудочка; ПП — правое предсердие; ЛА — легочная артерия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ТК — трикуспидальный клапан; V — скорость на ТК; G — градиент давления на ТК.

в отделение кардиологии с нарастающей одышкой, выраженной слабостью, приступообразным сухим кашлем. Ухудшение состояния пациентки связывает с назначением дженерика силденафила. По данным ЭхоКГ от 06.12.2018: корень аорты — 34 мм, восходящий отдел — 36 мм, расширение ЛП — 44 мм, ПП — 60 × 44 мм, S — 23,8 см², ствола ЛА — 39 мм, правой ЛА — 21 мм и левой ЛА — 20 мм. В динамике по ЭхоКГ от 18.01.19: ЛП — 41 мм, ПП — 61 × 44 мм, ствол ЛА — 40 мм, правая ЛА — 21 мм, левая ЛА — 20 мм. СДЛА — 84 мм рт. ст. Митральная регургитация (++), трикуспидальная регургитация (++). Заключение: Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Легочная гипертензия 3-й степени. Гипертрофия правого желудочка (см. таблицу).

В связи с нарастанием легочной гипертензии было решено заменить прием дженерика силденафила на стимулятор гианлатциклазы риоцигуат 3 мг/сут и продолжить прием метилпреднизолона 4 мг/сут. Предложенную схему ЛАГ-специфической терапии пациентка продолжает принимать по настоящее время. Дополнительно получает бета-адреноблокатор (бисопролол 2,5 мг/сут), ингибитор АПФ (периндоприл 10 мг/сут), диуретики (спиронолактон 50 мг/сут, торасемид 10 мг/сут), блокатор кальциевых каналов (амлодипин 5 мг/сут) под контролем АД и ЧСС, гепатопротектор (Адеметионин 1200 мг/сут) под контролем трансаминаз крови, антиагрегантную те-

рапию (ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут), препараты кальция, витамин D₃.

На фоне коррекции ЛАГ-специфической терапии пациентка отмечает повышение толерантности к физической нагрузке, стабилизацию показателей гемодинамики. Объективный статус: общее состояние средней тяжести, стабильное. Индекс массы тела (ИМТ) — 29,06 кг/м². Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, акроцианоз. В легких дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. ЧДД 22 в 1 мин в покое. SpO₂ 95%. Перкуторно границы сердца смещены вправо (+4,0 см от правого края грудины). Тоны сердца ритмичные, приглушены, усиление II тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке, над мечевидным отростком, усиливающийся на высоте вдоха. АД 150/90 мм рт. ст. на обеих руках. ЧСС 72 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Периферических отеков нет. Диурез не нарушен. Наследственность неотягощена. Побочная реакция на илопрост.

Учитывая клинико-anamnestические результаты, пациентке выставлен клинический диагноз: Легочная артериальная гипертензия II ФК, капилляроскопические изменения, ассоциированная с системной склеродермией. Системная склеродермия, хроническое течение. Синдром Рейно. Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Относительная недостаточность трикуспидального

клапана 2-й степени. Недостаточность клапана легочной артерии 1-й степени.

Осложнения: Дыхательная недостаточность 2-й степени. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, III ФК, достигнутый уровень II ФК (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3-й стадии. Артериальная гипертензия 1-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Стероидный диффузный остеопороз тяжелой степени тяжести.

Обсуждение

Диагноз ЛАГ при СЗСТ является труднодиагностируемой патологией ввиду неспецифичности начальных клинических симптомов. Без ранней диагностики и лечения прогноз ЛАГ крайне неблагоприятен. По данным национальных регистров системной склеродермии, 60% больных умирают в первые 2 года [2, 3]. Были отмечены более неблагоприятные клинические показатели по прогнозу и выживаемости пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с пациентами ИЛАГ, что обусловлено большим прогрессированием дисфункции миокарда и снижением способности к ремоделированию правых отделов сердца при увеличении легочного сосудистого сопротивления [11, 12].

Своевременное выявление ЛАГ способствует раннему началу терапии и более благоприятному течению. Необходимо уделять внимание ранним клиническим проявлениям ССД, таким как телеангиэктазии, которые в последние годы считаются высокочувствительным маркером заболевания (с 2013 г. телеангиэктазия включена в классификационные критерии ССД) [5, 10, 13, 14].

В исследованиях у пациентов с ЛАГ тяжесть гипоксии легочной ткани оценивалась не только по клиническим проявлениям и показателям центральной гемодинамики в правом желудочке и СДЛА — также было выявлено повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови пропорционально тяжести гипоксии легочной ткани [15]. Это связано с тем, что гипоксия легочной ткани активирует распад пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты за счет уменьшения аденозинтрифосфата, вследствие чего повышается продукция уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре [16–18]. Наблюдалась положительная корреляция уровня мочевой кислоты с ЛСС и обратная с сердечным выбросом, которая снижалась при назначении простаноидов. Данная закономерность проявлялась достоверно выше в группе пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с группой ИЛАГ [16].

Определение С-реактивного белка (СРБ) также вносит определенный вклад в диагностику ЛАГ-ССД — его уровень достоверно выше, чем при ИЛАГ, хотя превышение нормальных значений не характерно [15].

Известно, что при ССД в крови циркулируют специфичные аутоантитела, наиболее информативным для диагностики является определение антинуклеарных антител АНА к рибонуклеазе, АЦА к центромерам [19–23]. Отмечается, что ССД-специфические АНА присутствуют в крови у большинства пациентов с ССД (90–95%),

что способствует дифференциальной диагностике между ЛАГ-ССД и ИЛАГ [19, 22, 23].

Как и указано в рекомендациях ESC/ERS, при ЛАГ отмечается повышение уровня концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) в плазме крови — основного маркера хронической сердечной недостаточности (ХСН), который также может являться предиктором оценки риска в данной группе больных [2].

Таким образом, по результатам проведенных исследований определение уровня мочевой кислоты, СРБ, АНА, антицентромерных антител (АЦА), концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP), серологических исследований на антинуклеарные антитела является необходимым для верификации диагноза ССД и ЛАГ [15–24].

Безусловно, высокую диагностическую значимость также имеют вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких, кардиопульмональный тест, раннее проведение КТ-ангиопульмонографии и катетеризации камер сердца у пациентов с факторами риска развития ЛАГ, которые позволяют верифицировать ЛАГ у пациентов с ССД на ранних стадиях заболевания.

В ранее проведенных исследованиях были изучены эффективность и влияние на легочную гипертензию различных групп ЛАГ-специфических препаратов. Высокую эффективность в лечении ЛАГ при ЛАГ-ССД продемонстрировала специфическая терапия вазодилататорами. Так, препарат из группы простациклинов илопрост проявил не только благоприятный эффект эндогенной вазодилатации, но и продемонстрировал предотвращение ремоделирования легочных сосудов [5, 25]. Долговременный эффект монотерапии (в течение 2 лет) данным лекарственным препаратом, изученный в многоцентровом исследовании, показал повышение выживаемости пациентов с ИЛАГ до 74% [26, 27]. Другое лекарственное средство из группы ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 — силденафил — оказывает вазодилатирующее действие вследствие предотвращения деградации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [5, 26, 27]. Было выявлено, что силденафил оказывает более выраженный дилатирующий эффект и тем самым способствует повышению физической толерантности пациентов [2, 5]. В исследовании STER (12 нед.) показано повышение физической толерантности на фоне комбинации препаратов илопрост и силденафил [28]. Аналогичные результаты комбинированной терапии были получены и в других клинических исследованиях [2].

Эффект терапии препаратами из группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) на снижение ЛАГ был продемонстрирован в нескольких клинических испытаниях. Так, в исследованиях PATENT-1 и PATENT-2 достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке и выживаемость пациентов, принимающих риюцигуат 7,5 мг/сут [29, 30].

Возможно, в нашем клиническом случае, учитывая отсутствие ранее проводимой ЛАГ-специфической тера-

пии, была необходимость назначения на начальном этапе стартовой комбинированной схемы лечения. Курация данной пациентки велась в течение последних 1,5 года. В 2013 г. пациентка наблюдалась с васкулитным пульмонитом, в 2014 г. ей диагностировали СКВ без подозрения на ЛАГ. Что касается ЛАГ-специфической терапии у данной пациентки, стартовая терапия была назначена только в 2015 г. — силденафил 25 мг/сут — с положительной клинической динамикой и в дальнейшем проводилась также последовательная лекарственная монотерапия. Впоследствии силденафил 25 мг/сут был заменен на ингаляционный илопрост, на который развилась побочная реакция в виде выраженной артериальной гипотензии, тахикардии, головокружения, предобморочных состояний. В связи этим пациентка была повторно переведена на силденафил 25 мг/сут, что позволило получить положительную динамику в клинической картине. Замена в последующем оригинального препарата силденафил на его дженерик привела к ухудшению ее состояния. Отрицательная динамика в виде расширения правых отделов сердца, ствола ЛА, повышения СДЛА до 84 мм рт. ст. была подтверждена данными ЭхоКГ, что послужило причиной коррекции ЛАГ-специфической терапии и перевода на риоцигуат 3 мг/сут.

В настоящее время на фоне приема риоцигуата состояние пациентки остается стабильно положительным (с улучшением параметров ЭхоКГ в виде уменьшения в динамике размеров правых отделов сердца, ствола ЛА и снижения СДЛА с 84 до 60 мм рт. ст.), что является показателем эффективности проводимой терапии.

Таким образом, своевременная диагностика ЛАГ у пациентов с системными заболеваниями, раннее начало стартовой ЛАГ-специфической терапии является прогностически благоприятной тактикой ведения этой категории пациентов. С целью ранней диагностики ЛАГ рекомендуется придерживаться единого протокола ЭхоКГ-исследования с выведением эхокардиографических параметров постановки диагноза ЛАГ. Представленный клинический случай демонстрирует возможные затруднения в диагностике, а также показывает зависимость эффективности лечения от выбора ЛАГ-специфической терапии, в частности использования оригинальных средств или дженериков. В связи с этим целесообразно проведение в дальнейшем клинических исследований с целью выявления эффективности приема оригинальных и дженерических ЛАГ-препаратов как в моно-, так и в комбинированной терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N., Hoyer M.M., Humbert M. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Interna-

- tional Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37:67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;86(9):4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov T.V., Martynyuk S.N., Nakonechnikov S.N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(9):4–23 (in Russian)]
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией. *Клиническая медицина.* 2016;94(9):918–923. [Karoli N.A., Rebrov A.P. Pulmonary hypertension in patients with systemic scleroderma. *Klinicheskaya meditsina.* 2016;94(9):918–923. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-918-923
- Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-Практическая ревматология = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):69–77. [Volkov A.V. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(1):69–77. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
- Волков А.В., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):474–485. [Volkov A.V., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):474–485 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-474-485
- Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:40–S47. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032
- Avouac J., Airo P., Meune C., Beretta L., Dieude P., Caramaschi P., Tiev K., Cappelli S., Diot E., Vacca A., Cracowski J.L., Sibilia J., Kahan A., Matucci-Cerinic M., Allanore Y. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J. Rheumatol.* 2010;37(11):2290–2298. DOI: 10.3899/jrheum.100245
- Launay D., Sitbon O., Le Pavec J. et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoil or sildenafil. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):490–500. DOI: 10.1093/rheumatology/kep398
- Заигрова Н.К., Урясов О.М., Гармаш В.Я. Клинический случай легочной гипертензии при системной склеродермии. *Земский врач.* 2015;4(28):52–55. [Zaigrova N.K., Uryas'ev O.M., Garmash V.Ya. Clinical case of pulmonary hypertension in patients with systemic scleroderma. *Zemsky doctor.* 2015;4(28):52–55. (in Russian)]
- Shah A.A., Wigley F.M., Hummers L.K. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J. Rheumatol.* 2010;37(1):98–104. DOI: 10.3899/jrheum.090697
- Chung L., Liu J., Parsons L. et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest.* 2010;138(6):1383–94. DOI: 10.1378/chest.10-0260
- Clements P.J., Tan M., McLaughlin V.V. et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(2):249–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200265
- Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(11):1747–1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Mould T.L., Roberts-Thomson P.J. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2000;18(4):195–200.
- Thakkar N., Stevens W., Prior D. et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15:193. DOI: 10.1186/ar4383
- Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;160(2):487–92. DOI: 10.1164/ajrcm.160.2.9812078
- Leyva F., Anker S.D., Goddard I.F. et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. *Eur. Heart J.* 1998;19(12):1814–22. DOI: 10.1053/ehhj.1998.1188

18. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н., Николаева Е.В., Парамонов В.М., Курмуков И.А., Валиева З.С., Архипова О.С., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65–72. [Yudkina N.N., Valeeva E.G., Taran I.N., Nikolaeva E.V., Paramonov V.M., Kurkmukov I.A., Valieva Z.S., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Volkov A.V., Nasonov E.L., Chazova I.E. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65–72. (in Russian)]
19. Tan E.M. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv. Immunol.* 1989;44:93. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
20. Mierau R., Moinszadeh P., Riemekasten G. et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(5):172. DOI: 10.1186/ar3495
21. Villalta D., Imbustaro T., Di Giovanni S. et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2012;12(2):114–20. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
22. Moinszadeh P., Riemekasten G., Wang Y. et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(5):172. DOI: 10.1186/ar3495
23. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86–99. [Ananyeva L.P., Aleksandrova E.N. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86–99. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
24. Thakkar V., Stevens W., Prior D. et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2013;15(6):193. DOI: 10.1186/ar4383
25. Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;(4):66–75. [Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Martynyuk T.V., Volkov A.V. The clinical subtype of systemic scleroderma associated with pulmonary arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2017;(4):66–75 (in Russian)]
26. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003;2(2):123–37. DOI: 10.1007/BF03256644
27. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(25):34–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
28. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
29. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(11):1257–63. DOI: 10.1164/rccm.200603-358oc
30. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
31. Humbert M., Coghlan J.G., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(2):422–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
32. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(5):322–9. DOI: 10.1056/NEJMoa020204
33. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl. J. Med.* 2005;353:2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
34. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655

Поступила 23.04.2020

История медицины

© ГОРЕЛОВА Л.Е., ШЕЛКОВА В.Н., 2021

Горелова Л.Е.¹, Шелкова В.Н.²

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ УЧЕНЫХ-МЕДИКОВ В БЛОКАДНОМ ЛЕНИНГРАДЕ

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы», 123317, Москва, Россия

Статья посвящена подвигу ученых-медиков города-героя Ленинграда, проводивших научные исследования и получивших уникальные результаты в трагические дни блокады города.

Ключевые слова: блокада Ленинграда; ученые-медики; голод; алиментарная дистрофия; ленинградская гипертония; эссенциальная гипертензия.

Для цитирования: Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Основные направления научных исследований ученых-медиков в блокадном Ленинграде. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):75–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-75-80>

Для корреспонденции: Горелова Лариса Евгеньевна — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Национального НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко; e-mail: gorelova_le@mail.ru

Информация об авторах

Горелова Л.Е. (Gorelova L.E.), <http://orcid.org/0000-0002-1988-549X>

Шелкова В.Н. (Shelkova V.N.), <http://orcid.org/0000-0003-4257-5147>

Gorelova L.E.¹, Shelkova V.N.²

MAIN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH OF MEDICAL SCIENTISTS IN THE BESIEGED LENINGRAD

¹N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia

²Speransky Moscow Children's Hospital № 9 of Moscow Department of Health, 123317, Moscow, Russia

This article is devoted to the achievement of medical scientists in hero-city Leningrad, who conducted scientific research and obtained unique results during the tragic days of the siege.

Keywords: siege of Leningrad; medical scientists; famine; alimentary dystrophy; Leningrad hypertension; essential hypertension.

For citation: Gorelova L.E., Shelkova V.N. Main directions of scientific research of medical scientists in the besieged Leningrad. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):75–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-75-80>

For correspondence: Larisa E. Gorelova — MD, PhD, DSc, professor, lead researcher of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; e-mail: gorelova_le@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Gorelova L.E., <http://orcid.org/0000-0002-1988-549X>

Shelkova V.N., <http://orcid.org/0000-0003-4257-5147>

Received 12.11.2020

Голод остается актуальной проблемой современности. По данным ООН, количество людей, испытывающих нехватку продовольствия, с 2015 г. продолжало нарастать, достигнув в 2018 г. 821 млн человек во всем мире [1]. Исследования, посвященные данной проблеме, имеют чрезвычайную важность. В нашей стране в годы Великой Отечественной войны был заложен колоссальный научный потенциал, который сегодня служит основой современных исследований.

В 2021 г. исполняется 80 лет со дня начала одного из самых трагических событий Великой Отечественной

войны — блокады Ленинграда (8 сентября 1941 г. — 27 января 1944 г.). Осада города-героя фашистскими войсками продолжалась 872 дня. По данным, представленным стороной обвинения на Нюрнбергском процессе, в блокадном Ленинграде 632 253 (97%) человека погибли от голода и 16 747 — убито при артобстрелах и бомбардировках. Современные исследователи обоснованно считают, что жертв блокады было намного больше — порядка 1,5 млн человек [2]. Но вопреки всему город-фронт жил. И в трагические дни блокады Ленинград сохранил статус всесоюзного научного центра.

Деятельность научных организаций в те дни всецело подчинялась задачам обороны. Многие научные работники уходили на фронт или были эвакуированы. В июле 1941 г. была отправлена в тыл значительная часть научного оборудования. К осени из-за отсутствия кормов прекратились эксперименты с животными. Но главные трудности были впереди.

С 11 сентября 1941 г. нормы выдачи хлеба начали сокращаться. Период с 20 ноября по 25 декабря 1941 г., когда хлебный паек снизился до минимума, стал самым тяжелым в истории блокады. Работникам науки полагалось 250 граммов хлеба в сутки. 13 декабря 1941 г. после шквального артобстрела вышли из строя системы водоснабжения, отопления и канализации. В середине января 1942 г. из-за отсутствия топлива на электростанциях клиники и лаборатории лишились электричества.

Научные сотрудники, страдавшие от голода, вместе с врачами, медицинским и техническим персоналом помимо основных обязанностей стали заниматься жизнеобеспечением лабораторий и клиник: доставлять воду из прорубей, стирать белье, колоть дрова, ликвидировать последствия обстрелов. Проводились ускоренные выпуски старшекурсников медицинских вузов для направления их на фронт и в госпитали. Преподаватели со студентами строили оборонительные укрепления на подступах к городу.

Героический труд ленинградских ученых-медиков в годы блокады не ограничился срочным исполнением социального заказа по максимально быстрому возвращению в строй раненых и больных¹. В условиях, едва обеспечивающих поддержание жизни, они продолжали научный поиск. В блокированном городе проводились клинические и экспериментальные исследования, издавались научные труды и учебные пособия, защищались диссертации [3]. Среди них большое практическое значение имели такие работы, как «Кровозамещающие растворы, их приготовление и применение» А.Н. Филатова, «Трансфузионный сифилис и его предупреждение» Е.С. Залкинда, «Рентгенодиагностика туберкулеза легких у детей раннего возраста» Р.С. Левина и другие [4].

По свидетельству директора Первого Ленинградского медицинского института² (1941–1943) профессора Ильи Давыдовича Страшуна³, «на всем протяжении истории русской медицины война являлась своеобразным этапом в развитии отечественной науки, прежде всего в области хирургии, эпидемиологии, инфекционных болезней, гигиены, а также “организационной медицины”» [5].

Блокада Ленинграда признана самой тяжелой и продолжительной экстремальной ситуацией в истории человечества. Патологическое влияние недоедания усугублялось холодом необычайно сильных морозов зимой 1941–1942 гг., увеличением физических нагрузок, постоянными психическими травмами вследствие бомбардировок, обстрелов, потери близких и других факторов [2].

Исключительные условия блокады невозможно воспроизвести. Профессор кафедры факультетской терапии Первого Ленинградского медицинского института Давид Моисеевич Гротель писал, что «как бы убедительны ни были экспериментальные данные, они все же в значительной степени уступают по своей значимости тому массовому клиническому эксперименту, который пережил Ленинград за полтора года блокады». Каждый научный факт, полученный в осажденном городе, уникален [6].

Когда временно прекратилась деятельность клинических лабораторий и прозекутуры, остановились рентгеновские аппараты и электрокардиографы, по свидетельству профессора И.Д. Страшуна, «более изощренно работали пять органов чувств врача — основные методы исследования — и та особая проникновенная наблюдательность и впечатлительность, которые так свойственны русской терапевтической школе...» [5].

Научное изучение алиментарной гипотрофии (истощения) и его последствий стало в блокадном Ленинграде центральной проблемой, объединившей вокруг себя ученых-медиков всех клинических и теоретических специальностей. При едином этиологическом факторе, обусловившем дефицит основных питательных веществ (прежде всего полноценных белков) и микронутриентов, заболевание имело выраженный клинический полиморфизм.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии Первого Ленинградского медицинского института, председатель правления Ленинградского терапевтического общества имени С.П. Боткина, профессор М.В. Черноруцкий (1884–1957), впоследствии академик, возглавил городской комитет по борьбе с алиментарной гипотрофией. Михаил Васильевич известен своим значительным вкладом в разработку учения о конституциональных типах, которое сохраняет актуальность в современной медицине. Его труды показали прогностическую важность конституции, «почвы», как совокупности врожденных и приобретенных свойств организма в формировании им ответа («реактивности») на различные факторы среды и стали основой разработки индивидуальных подходов к лечению и профилактике заболеваний.

Профессором Черноруцким были выявлены закономерности, определяющие этапность течения алиментарной гипотрофии. Голод тяжелее переносили люди с повышенным уровнем основного обмена и небольшими метаболическими запасами. Признаки истощения возникали у них раньше, и заболевание быстрее приводило к летальному исходу. Наиболее уязвимыми были беременные женщины и грудные дети. У мужчин трудоспособного возраста астенической конституции алиментар-

¹ Центральный государственный архив Санкт-Петербурга (ЦГА СПб.). Ф. 9156. Оп. 4. Д. 118. Л. 258–265. Копия.

² В настоящее время — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

³ Илья Давыдович Страшун (1892–1967) — действительный член первого состава АМН СССР, один из основателей и первый директор Института организации здравоохранения и истории медицины АМН СССР (сейчас — ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»).

ная гипотрофия протекала тяжелее, чем у гиперстеников, женщин и пожилых.

Если на первом этапе алиментарной гипотрофии в декабре 1941 — январе 1942 г. от ее острых кахексических форм погибали преимущественно молодые мужчины, то на втором (в феврале–марте) и третьем этапах (в апреле–мае) по мере улучшения питания заболевание приобрело подострое и затяжное течение соответственно. Среди больных возросла доля женщин, преобладали отечные формы истощения с затяжными энтероколитами, проявлениями цынги и дисфункции эндокринных желез. На заключительном, четвертом этапе алиментарной гипотрофии в июне–июле 1942 г. чаще страдали женщины. Течение отечных форм стало более благоприятным, а проявления разнообразных алиментарных дефицитов (пернициозной и железодефицитной анемии, полиневритов, пеллагры и др.) характеризовались индивидуальной клинической вариабельностью.

Данная периодизация стала общепризнанной. В ее разработке принимали участие такие ленинградские профессора, как М.Д. Тушинский, С.М. Рысс, М.И. Хвиливицкая и другие⁴. М.В. Черноруцкий указывал на условность выделения этапов алиментарной гипотрофии, так как по мере отступления голода возрастал клинический полиморфизм заболевания. Ученый писал, что «симптомы истощения, гипо- и авитаминозов, эндокринной недостаточности, нервных и нервно-психических расстройств взаимно переплетаются и налагают друг на друга». По современным представлениям, это было обусловлено сложным взаимодействием индивидуальных наследственных, приобретенных и внешнесредовых факторов. Таким образом, ленинградские ученые-медики во время блокады внесли колоссальный вклад в изучение алиментарных заболеваний.

Большой научный интерес представляет собой изменение спектра заболеваний ленинградцев во время блокады. Их патоморфоз характеризовался «омоложением», т.е. болезни приобретали черты, свойственные детям раннего возраста. На смену крупозному воспалению легких пришли очаговые пневмонии со скудными симптомами. У взрослых больных туберкулезом часто отмечались специфические лимфадениты и гематогенная диссеминация инфекции с преобладанием экссудативно-казеозных явлений над продуктивными. Резко уменьшилось число стрептококковых инфекций — ангины, скарлатины, рожи, острого ревматизма. Несмотря на холода, существенно снизилась заболеваемость острыми респираторными инфекциями. Практически исчезли корь и ветряная оспа⁵. Дизентерия, брюшной и сыпной тифы протекали длительнее, но с меньшим числом осложнений. При атеросклерозе отмечалось обратное развитие и даже полная резорбция бляшек сосудов, что снизило частоту стенокардии и инфаркта миокарда. В период голода артериальная гипертензия сменилась гипотензией, не отмечалось обострений язвенной болезни, бронхиальной аст-

мы, нефритов, холециститов, тиреоидитов. Практически исчезли острые аллергические реакции. В то же время наблюдалось увеличение частоты тяжелых форм туберкулеза, дифтерии и фузоспириллеза, дававших большую летальность.

Изменение заболеваемости исследователи связывали со снижением реактивности, десенсибилизацией к аллергенам, что сопровождалось понижением иммунологических, защитных сил организма. Также принималось во внимание снижение уровня основного обмена, содержания глюкозы и холестерина в крови, гипофункция эндокринных желез. «Понижение реактивности организма, — писал М.В. Черноруцкий, — до известного предела и до поры до времени может иметь несомненный положительный эффект (в смысле снижения заболеваемости и смягчения болезненных проявлений), но за этим пределом может наступить столь значительное снижение сопротивляемости, что организм становится беззащитным и легко падает жертвой инфекций — туберкулезной, септической, гнойной или гангренозной — не встречающих обычного организованного отпора и принимающих тяжелое течение, что мы и видели нередко в мае–июне 1942 г.» [7].

С современных позиций изменение нозологического спектра во время блокады было обусловлено иммуносупрессией. Подавлялись как клеточное, так и гуморальное звенья иммунитета, что подтверждалось лимфопенией и снижением антителообразования у голодающих. Предшественники лимфоцитов стали важным источником эндогенного питания, что привело к подавлению аллергических, иммунокомплексных и цитотоксических реакций [2]. Направленное изменение иммунной реактивности в настоящее время лежит в основе терапии большинства инфекционных и соматических заболеваний.

Однако с улучшением питания и выходом больных из дистрофии отмечалось возвращение исчезнувших во время голода заболеваний. Причем их частота и тяжесть увеличивались за счет патологических изменений органов, обусловленных истощением. Эта закономерность была отмечена в отношении эссенциальной гипертензии, сердечной недостаточности, язвенной болезни, ревматизма и ряда других нозологических форм [7].

Ярким примером такого «возврата» стал феномен «ленинградской гипертензии». Он состоял в массовом возникновении эссенциальной гипертензии («гипертонической болезни») после выхода из дистрофии с характерным для нее снижением артериального давления. Наиболее частым фатальным осложнением гипертензии стала сердечная недостаточность. Со второго квартала 1943 г. увеличилась частота поражений почек. Серьезный прогноз для здоровья и жизни имели инсульты, а для трудоспособности — нейроретиниты. В связи с большой социальной значимостью «гипертонической болезни» при Ленгорздравотделе был создан комитет по ее изучению под председательством профессора Д.М. Гротеля [3].

Ведущие терапевты города представили оригинальные концепции патогенеза «ленинградской гипертензии»,

⁴ ЦГА СПб. Ф. 9156. Оп. 4. Д. 122. Л. 45–49. Копия.

⁵ ЦГА СПб. Ф. 4965. Оп. 3. Д. 209. Л. 4–8. Копия.

позволившие существенно углубить представления об эссенциальной гипертензии и разработать рациональные подходы к ее лечению⁶. Заведующий кафедрой факультетской терапии Первого Ленинградского медицинского института Георгий Федорович Ланг (1875–1948) в 1922 г. ввел понятие «гипертонической болезни», отделив ее от симптоматического, «вторичного» повышения артериального давления. Он и представители его школы (А.Л. Мясников, М.В. Черноруцкий, Д.М. Гротель и др.) считали эссенциальную гипертензию неврозом высших вегетативных центров регуляции сосудистого тонуса. «Нервный» механизм ее развития, по их мнению, заключался в «нарушении функции высших вегетативных, регулирующих кровяное давление центров и в особенности в нарушении их связи с представительством в коре больших полушарий». По поводу «ленинградской гипертонии» Г.Ф. Ланг пришел к заключению, что она «чаще всего развивалась в результате совместного влияния психической травматизации и изменений в порядке метадиistroфического состояния, реактивности нервной системы». То есть главным этиопатогенетическим фактором считалось психоэмоциональное напряжение, а голод также был отнесен к психотравмирующим факторам [8].

В подтверждение данной концепции профессор Д.М. Гротель приводил данные о высокой заболеваемости гипертонией среди удовлетворительно питавшихся военнослужащих Ленинградского фронта, принимавших участие в боях, по сравнению с находившимися в тылу. А повышение содержания в крови холестерина у больных гипертонией, выявленное профессором Ю.М. Гефтер и Л.А. Бродович, трактовалось как проявление дисфункции гипоталамических нервных центров, принимающих участие в регуляции метаболизма и тонуса сосудов [9].

Другую концепцию патогенеза «ленинградской гипертонии» выдвинул заведующий кафедрой факультетской терапии Ленинградского педиатрического медицинского института, профессор Виктор Александрович Вальдман (1893–1970). Согласно его теории «сосудистого, дистрофического генеза» гипертонии, главная роль в ее возникновении принадлежит первичному поражению сосудов, обусловленному алиментарной гипотрофией.

Профессор Вальдман полагал, что недостаточное питание, наряду с неврогенными, гормональными, токсическими, инфекционными факторами, является первопричиной локальных биохимических нарушений в стенках сосудов. Они приводят к нарушению сосудистого тонуса, ангиодистонии и ангиодистрофии. Во время голодания эти нарушения проявились гипореактивностью сосудов — гипотензией. А при улучшении питания и повышении реактивности их гипотоничные стенки стали особо склонны к гиперергическим, спастическим реакциям. Ученый полагал, что снижение в период голода частоты поражений сосудов (ишемической болезни

сердца, мигрени, облитерирующих эндартериитов, васкулитов) обуславливалось снижением их реактивности. Ее повышение при выходе из алиментарной гипотрофии приводило к сенсibilизации и гиперчувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Сосудистые спазмы и гипертонические кризы, особо тяжело проявившиеся в первой половине 1943 г., приводили к тяжелым ишемическим поражениям органов, не обладающих еще «достаточным динамическим резервом» у истощенных больных. Но у части пациентов, изначально не предрасположенных к спазмам сосудов, артериальное давление нормализовалось при излечении алиментарной дистрофии.

В подтверждение своей гипотезы В.А. Вальдман приводил данные о меньшей заболеваемости гипертонией работников пищеблоков по сравнению с другими группами рабочих и служащих и данные экспериментов о гипертоническом эффекте крови больных на изолированные сосуды. Он выявил гиперчувствительность страдающих гипертонией к микродозам лекарственных средств.

Профессор Вальдман признавал существование неврогенных гипертоний при симптоматических неврозах, но отрицал существование гипертонической болезни как единой нозологической формы. Понимание различных патологических процессов, приводящих к гипертонии у конкретного больного, он считал обязательным для построения рациональной индивидуальной терапии. Как и исследователи школы Г.Ф. Ланга, В.А. Вальдман придавал большое значение наследственной предрасположенности к развитию артериальной гипертонии [10].

Еще одна концепция патогенеза «ленинградской гипертонии» была предложена заведующим кафедрой терапии Ленинградского института усовершенствования врачей, главным терапевтом эвакогоспиталей города, Ильей Борисовичем Шулутко (1905–1980). Он не считал гипертоническую болезнь моноэтиологическим заболеванием и с учетом доминантного причинного фактора выделял ее вегетативно-эндокринную, эндокринно-вегетативную, склеротическую, токсическую и гемодинамическую формы. Главной целью такой классификации было стремление к индивидуальному выбору лечебных мероприятий.

Профессор Шулутко считал токсикоз ведущей причиной «ленинградской гипертонии». По его мнению, развитие этой токсической формы гипертонической болезни вызывалось «эндогенным распадом и значительным накоплением в крови продуктов неполного окисления из-за страдания печени». Это положение подтверждается современными данными о значительном усилении перекисного окисления липидов и оксидативного стресса в тканях при голодании. Ученый подчеркивал необходимость терапии на ранних стадиях заболевания, что замедляло развитие необратимых изменений сосудов почек и подключение к поддержанию гипертонии ренин-ангиотензинового механизма, общего для поздних стадий всех клинических форм «гипертонической болезни» [11].

⁶ Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Ф. А-482. Оп. 47. Д. 2271. Л. 31. Копия.

В настоящее время феномен «ленинградской гипертонии» все чаще привлекает к себе внимание специалистов. Среди факторов, вызвавших вспышку гипертонии в 1942–1943 гг. в Ленинграде, современные исследователи считают и избыточное употребление в пищу населением поваренной соли, способствовавшее ангиоспазмам [12].

В настоящее время эссенциальная гипертензия считается мультифакторным заболеванием с генетическим предрасположением. Но вопрос о его конкретной причине остается открытым. Ее поиски нашли отражение в «мозаичной» теории патогенеза. Обоснованной является гипотеза о нарушении у больных транспорта катионов через клеточные мембраны из-за нарушения тонкой структуры самих мембран. Доминирующие ранее в терапевтических схемах антигипертензивные препараты центрального действия в современной клинической практике потеснены препаратами, оказывающими влияние на органы-мишени (ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, сердце, периферические сосуды). На практике врачи стараются купировать у каждого пациента индивидуальные патогенетические причины гипертонии с целью достижения целевых величин артериального давления и предупреждения развития осложнений [13].

Таким образом, проблема ведущего фактора в патогенезе эссенциальной гипертонии, поднятая во время блокады ленинградскими учеными-медиками, является чрезвычайно актуальной, поэтому полученные ими результаты находятся в фокусе внимания современных исследователей.

Представить деятельность всех научных медицинских школ и учреждений в блокадном Ленинграде в рамках одной статьи не представляется возможным. Из многочисленных направлений фундаментальных и клинических исследований, выполненных в осажденном городе, можно назвать изучение обмена веществ и витаминов, инфекций и иммунитета, заболеваний органов внутренней секреции и проблемы репродукции человека, развития детей, консервативного и оперативного лечения различных повреждений. Проблема алиментарной гипотрофии объединила теоретиков медицины, ученых-клиницистов и врачей всех клинических специальностей, так как голод и его последствия затрагивали все органы и системы человека.

По свидетельству академика И.Д. Страшуна, в возглавляемом им Первом Ленинградском медицинском институте с начала войны изменился порядок представления результатов исследовательской работы. В практику ученого совета института были введены не только отчетные доклады кафедр по результатам научной, лечебной и учебной работы, но и регулярные сообщения их представителей, отражавшие особенности текущей работы. Это вызывало оживленный обмен мнениями, способствовало распространению опыта и организации совместных исследований теоретическими и клиническими кафедрами [5].

Научные врачебные общества (терапевтическое, общество детских врачей, хирургов, акушерско-гинекологическое) проводили совместные заседания, во время которых

критически обсуждались полученные данные и вырабатывались наиболее оптимальные подходы к ведению больных. Все представители ведущих научных школ регулярно выступали на конференциях городских врачей. М.В. Черноруцкий справедливо считал, что «алиментарная гипотрофия, как никакая другая патология, подчеркивает единство и целостность организма, а вместе с тем и медицины». В связи с этим Михаил Васильевич полагал целесообразным ограничение ее дробления на множество узких специальностей, когда условия войны и других социальных катастроф «требуют полноценного общего врача с широким кругозором и большим кругом врачебного действия» [7].

Следовательно, работы ленинградских ученых-медиков в период блокады осветили широкий спектр фундаментальных и клинических проблем, от взаимодействия организма с разнообразными факторами (реактивности) до проблем медицинского образования. Ими доказывалась ключевая важность фактора питания в предупреждении, развитии и лечении заболеваний, а также возможность целенаправленного им управления.

Несколько десятилетий объективная информация о масштабах голода в Ленинграде намеренно скрывалась, а работы ленинградских ученых-медиков не подлежали широкому тиражированию и обсуждению [2]. Они являются уникальными документами, запечатлевшими жизнь блокадного города.

Таким образом, научные факты, зафиксированные учеными, перенесшими блокаду и ее последствия, стали не только этапом научного поиска. После снятия блокады и в послевоенные годы они стали базой для исследований близких и отдаленных последствий алиментарной дистрофии. Профессор И.Д. Страшун, редактировавший сборники работ ленинградских врачей за годы Отечественной войны, подчеркивал особую ответственность ученых-медиков. Он считал их обязанностью «если не постичь уже сегодня уроки неслыханной блокады, то по крайней мере сохранить и тщательно описать все факты», которые будущим поколениям исследователей могут «послужить исходным пунктом для нового переворота в физиологии и патологии, что сулит в свою очередь расцвет медицины для блага человечества» [5]. Результаты научного поиска ученых-медиков в блокадном Ленинграде являются неотъемлемой частью современных исследований состояния здоровья переживших блокаду и их потомков, которые вносят значительный вклад в решение проблем лечения и профилактики многих заболеваний [14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Организация Объединенных наций. Мир, достоинство и равенство на здоровой планете. Питание. 2020. 5 января 2021 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/food/>. [United Nations. Peace, dignity and equality on a healthy planet. Food. 2020. 5 January 2021. [Electronic resource].

- URL: <https://www.un.org/ru/sections/issues-depth/food/>. (in Russian)]
2. Симоненко В.Б., Магаева С.В. Ленинградская блокада: открытия в биологии и медицине. М.: Экономика и информатика; 2008. [Simonenko V.B., Magaeva S.V. Leningrad blockade: discoveries in biology and medicine. Moscow: *Ekonomika i informatika*; 2008. (in Russian)]
 3. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. I ЛМИ в годы Великой Отечественной войны. Пульс. Газета Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2020;4(2989):1–14. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lspbgmu.ru/ru/universitet/press-tsentr>. [First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. I LMI during Great Patriotic War. *Pul's. Gazeta Pervogo Sankt-Peterburgskogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova*. 2020;4(2989):1–14. (in Russian)] [Electronic resource]. URL: <https://www.lspbgmu.ru/ru/universitet/press-tsentr>
 4. Кочергин И.Г. Докторские диссертации по медицине за 1941–1945 гг.: Краткое содержание и критический разбор 450 докторских диссертаций. Вып. 1–2. М.: Медгиз; 1947–1949. [Kochergin I.G. *Doctoral dissertations in medicine for 1941–1945: Summary and critical analysis of 450 doctoral dissertations*: Is. 1–2. Moscow: Medgiz; 1947–1949. (in Russian)]
 5. Страшун И.Д. Вместо предисловия. Научная работа I ЛМИ им. акад. Павлова за 2 года Отечественной войны. В кн.: Страшун И.Д., ред. *Алиментарная дистрофия и авитаминозы: Научные наблюдения за 2 года Отечественной войны*. Л.: Медгиз; Ленинградское отделение, 1944:3–6. [Strashun I.D. Instead of a preface. Scientific work of the I LMI named after akad. Pavlov for 2 years of the Patriotic War. In book: Strashun I.D., ed. *Alimentary dystrophy and avitaminosis: Scientific observations for 2 years of the Patriotic war*. Leningrad: Medgiz; Leningradskoe otdelenie, 1944:3–6. (in Russian)]
 6. Гротель Д.М. О влиянии алиментарной дистрофии на коронарный атеросклероз, грудную жабу и острый инфаркт миокарда. В кн.: Страшун И.Д., ред. *Алиментарная дистрофия и авитаминозы: Научные наблюдения за 2 года Отечественной войны*. Л.: Медгиз; Ленинградское отделение, 1944:28–34. [Grotel' D.M. On the effect of alimentary dystrophy on coronary atherosclerosis, toracis toad and acute myocardial infarction. In book: Strashun I.D., ed. *Alimentary dystrophy and avitaminosis: Scientific observations for 2 years of the Patriotic war*. Leningrad: Medgiz; Leningradskoe otdelenie, 1944:28–34. (in Russian)]
 7. Черноуцкий М.В. Проблема алиментарной дистрофии. В кн.: *Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны*. Вып. 3. Л.: Государственное издательство медицинской литературы (Ленинградское отделение), 1943:3–13. [Chernorutskiy M.V. The problem of alimentary dystrophy. In book: *The work of doctors in Leningrad during the years of the Patriotic war*. Is. 3. Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoy literatury (Leningradskoe otdelenie), 1943:3–13. (in Russian)]
 8. Ланг Г.Ф. Этиопатогенез гипертонической болезни. В кн.: *Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны*. Вып. 7: *Гипертоническая болезнь*. Л.: Государственное издательство медицинской литературы (Ленинградское отделение), 1943:5–22. [Lang G.F. Etiopathogenesis of hypertensive disease. In book: *The work of doctors in Leningrad during the years of the Patriotic war*. Is. 7: Hypertensive disease. Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoy literatury (Leningradskoe otdelenie), 1943:5–22. (in Russian)]
 9. Гротель Д.М. Распространенность и особенность гипертонической болезни в Ленинграде в 1942–1943 гг. В кн.: *Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны*. Вып. 8: *Гипертоническая болезнь*. Л.: Государственное издательство медицинской литературы (Ленинградское отделение), 1943:24–48. [Grotel' D.M. Prevalence and peculiarity of hypertensive disease in Leningrad in 1942–1943. In book: *The work of doctors in Leningrad during the years of the Patriotic war*. Is. 8: Hypertensive disease. Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoy literatury (Leningradskoe otdelenie), 1943:24–48. (in Russian)]
 10. Вальдман В.А. Лечение и профилактика гипертонической болезни в Ленинграде. В кн.: *Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны*. Вып. 8: *Гипертоническая болезнь*. Л.: Государственное издательство медицинской литературы (Ленинградское отделение), 1943:49–57. [Val'dman V.A. Treatment and prevention of hypertensive disease in Leningrad. In book: *The work of doctors in Leningrad during the years of the Patriotic war*. Is. 8: Hypertensive disease. Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoy literatury (Leningradskoe otdelenie), 1943:49–57. (in Russian)]
 11. Шулуто И.Б. Клинические формы гипертонической болезни. В кн.: Вайнберг И.С. и др., ред. *Сборник научных работ института за третий год Отечественной войны: Огнестрельный остеомиелит. Гипертоническая болезнь*. Л.: Ордена Ленина ГИДУВ им. С.М. Кирова, 1945:278–300. [Shulutko I.B. Clinical forms of hypertensive disease. In book: Vaynberg I.S. et al., ed. *Collection of scientific works of the Institute for the third year of the Patriotic War: Gunshot osteomyelitis. Hypertensive disease*. Leningrad: Ordena Lenina GIDUV im. S.M. Kirova, 1945:278–300. (in Russian)]
 12. Хорошнина Л.П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокадного Ленинграда). СПб.: Издательский дом МАПО; 2002. [Khoroshnina L.P. *Starvation in childhood as a cause of diseases in old age (on the example of young residents of blockaded Leningrad)*. Saint-Petersburg: Izdatel'skiy dom MAPO; 2002. (in Russian)]
 13. Жареникова И.В., Лопатинская Н.В., Тугова Ю.Е. Гипертоническая болезнь: история вопроса и современные аспекты лечебной тактики. *История педагогики и естествознания*. 2018;4:33–39. [Zharenikova I.V., Lopatinskaya N.V., Tugova Yu.E. Hypertensive disease: the history of the issue and modern aspects of treatment tactics. *Istoriya pedagogiki i estestvoznaniya*. 2018;4:33–39. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2226-2296-2018-10408
 14. Хорошнина Л. Блокада — в болезнях наших внуков. 2016. 10 января 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://aidsjournal.ru/89_8/. [Khoroshnina L. *The blockade is in the diseases of our grandchildren*. 2016. 10 January 2021. [Electronic resource]. URL: https://aidsjournal.ru/89_8/. (in Russian)]

Поступила 12.11.2020

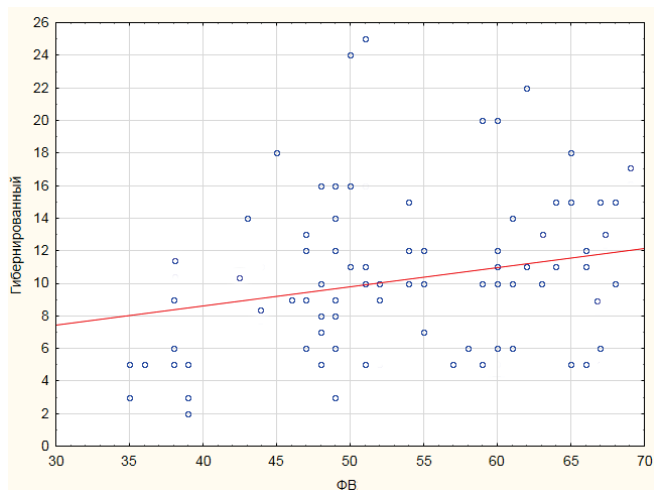


Рис. 1. Диаграмма рассеяния с линией регрессии, отражающая корреляционную зависимость изменения ФВ ЛЖ от дооперационного количества гибернированного миокарда (%)

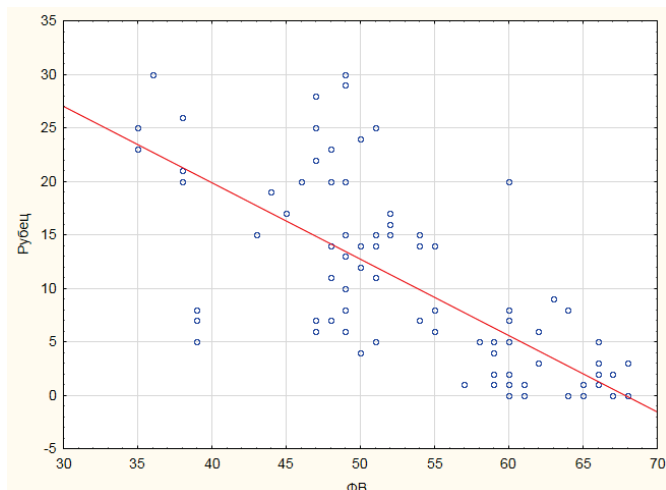


Рис. 2. Диаграмма рассеяния с линией регрессии, отражающая корреляционную зависимость изменения ФВ ЛЖ от количества рубцового миокарда (%) до реваскуляризации

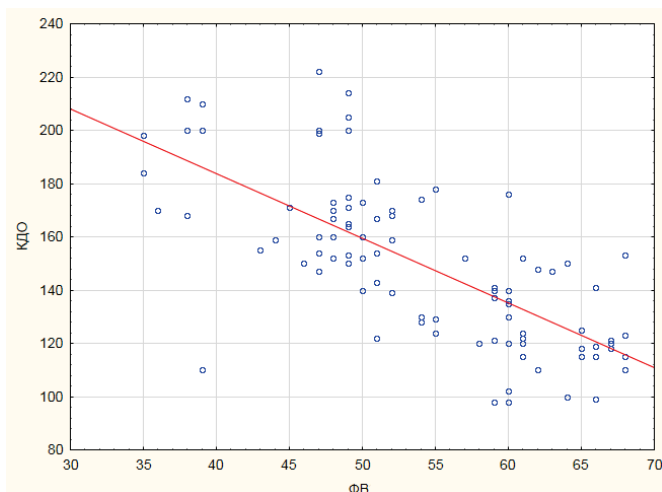


Рис. 3. Диаграмма рассеяния с линией регрессии, отражающая корреляционную зависимость изменения ФВ ЛЖ от конечного диастолического объема ЛЖ до реваскуляризации

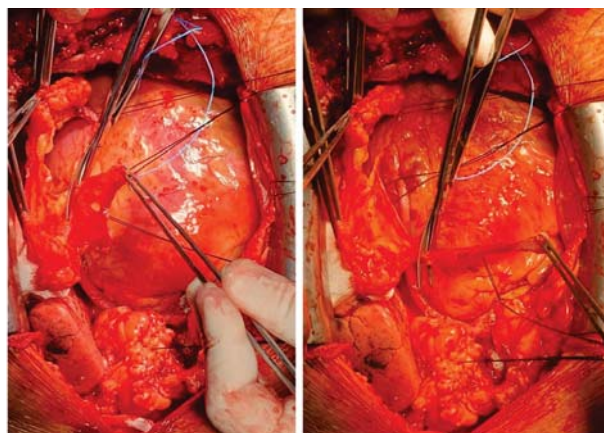


Рис. 4. Методика ЮрЛеон III. Проводится частичная перикардэктомия

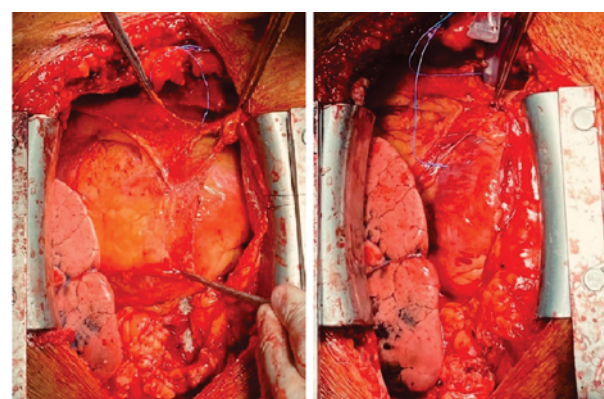


Рис. 5. Методика ЮрЛеон III. Выделение перикардального жира и фиксирование на поверхности сердца

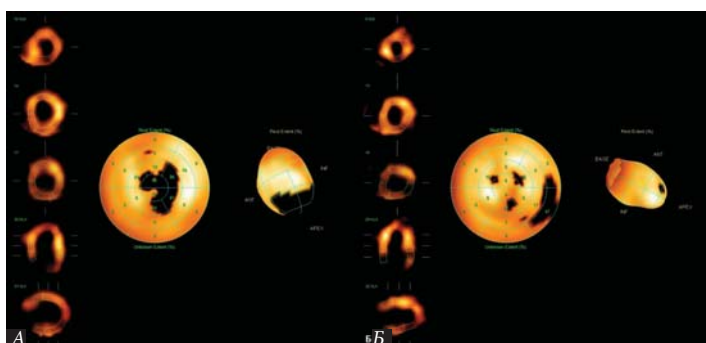


Рис. 6. Синхро-ОФЭКТ: А — до операции, Б — после операции. Признаки уменьшения дефекта перфузии в области верхушки и верхушечных сегментов передней, боковой и задней стенок, передней МЖП (с 20% исходно до 10% после операции), а также признаки улучшения регионального систолического утолщения в указанных сегментах, что обусловлено восстановлением гибернированного миокарда на фоне восстановления кровотока (ФВ исходно — 31%, после операции — 55%)

