

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)

4

Том 99

2021

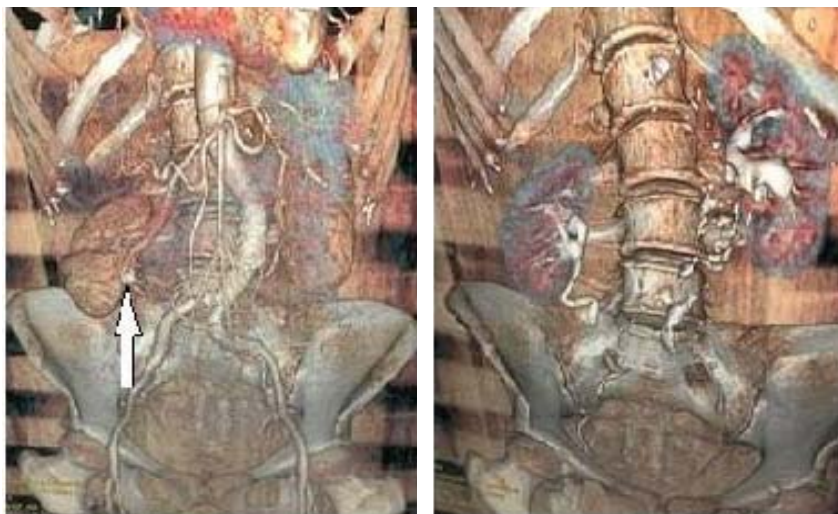


Рис. 1. Трехмерные и мультипланарные реконструкции фаз МСКТ у пациента с аномалией развития почек: двойным их кровоснабжением, стриктурой лоханочно-мочеточникового сегмента справа, конкрементом правой почки (стрелкой указан конкремент лоханки правой почки)



Рис. 2. Селективная артериография с эмболизацией почечных сосудов (стрелкой указана зона экстравазации в среднем сегменте)

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)

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

**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, № 4

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.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

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

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, № 4

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.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)
Kh.M. GALIMZYANOV — MD, PhD, DSc, prof. (Astrakhan')
E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Yerevan, Armenia)
A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)
K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)
A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)
V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)
P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)
A.M. NOGALLER — MD, PhD, DSc, prof. (Munchen, Germany)
T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)
V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)
Ya.S. TSIMMERMAN — MD, PhD, DSc, prof. (Perm')
I.A. SHAMOV — MD, PhD, DSc, prof. (Makhachkala)
N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)
V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Филиппова А.А., Пасечник А.И. Биомаркеры поражения сердца и сосудов в рамках минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, возможности коррекции

245

Санталова Г.В., Лебедев П.А., Гаранин А.А., Кузин М.Э. Проблемы диагностики хронической ревматической болезни сердца на современном этапе

259

Оригинальные исследования

Дзугоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугоева Ф.С., Маргиева О.И., Можжаева И.В. Комплексная коррекция метаболических изменений и дисфункции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения II функционального класса

266

Сулейманов С.И., Кадыров З.А., Рамишвили В.Ш., Чувараян Г.А., Мусохранов В.В., Бабкин А.С. Современные возможности интервенционной радиологии в ликвидации геморрагических осложнений перкутанной хирургии нефролитиаза

272

Глебова Т.И., Кливлева Н.Г., Лукманова Г.В., Сактаганов Н.Т., Онгарбаева Н.С. Чувствительность к противовирусным препаратам штаммов вируса гриппа, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 годах

276

Фармакотерапия

Трегубов В.Г., Хилькевич П.В., Шубитидзе И.З., Покровский В.М., Юхнова Н.В. Влияние небиволола и карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

282

В помощь практическому врачу

Лебедева О.Д. Применение углекислых ванн и акватерапии в профилактических программах у лиц с факторами риска болезней системы кровообращения

288

Заметки и наблюдения из практики

Левин В.И., Симоненко В.Б., Нугаева Н.Р., Сукмарова З.Н., Афонина О.В., Брыкля Е.В. Ультразвуковая находка гантелевидной липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки

292

Скуратова М.А., Лебедев П.А., Ларина Т.В., Соколов А.П., Войщева Е.А., Дулин П.А. Псевдомембранозный колит после антибактериальной терапии COVID-19

295

CONTENTS

Reviews and lectures

Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I. Biomarkers of heart and vascular lesions in the framework of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, correction possibilities

Santalova G.V., Lebedev P.A., Garanin A.A., Kuzin M.E. Problems of chronic rheumatic heart disease diagnosis at the present stage

Original investigations

Dzugoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Complex correction of metabolic changes and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and effort angina of functional class II

Suleymanov S.I., Kadyrov Z.A., Ramishvili V.Sh., Chuvaryan G.A., Musokhranov V.V., Babkin A.S. Modern possibilities of interventional radiology in the elimination of percutaneous nephrolithiasis surgery hemorrhagic complications

Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S. Sensitivity of influenza virus strains isolated from various regions of Kazakhstan in 2018–2019 to antiviral drugs

Pharmacotherapy

Tregubov V.G., Khilkevich P.V., Shubitidze I.Z., Pokrovskii V.M., Yuhnova N.V. Effect of nebivolol and carvedilol on the functional state of patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction

Guidelines for practitioners

Lebedeva O.D. The application of carbon dioxide baths and aquatic therapy in preventive programs for persons with circulatory illnesses risk factors

Notes and observations from practice

Levin V.I., Simonenko V.B., Nugaeva N.R., Sukmarova Z.N., Afonina O.V., Bryklya E.V. Ultrasonic finding of dumbbell-shaped lipomatous hypertrophy of interatrial septum

Skuratova M.A., Lebedev P.A., Larina T.V., Sokolov A.P., Voishcheva E.A., Dulin P.A. Pseudomembranous colitis after COVID-19 antibacterial therapy

Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Устюгов Д.И., Павлова И.С., Омылова Ю.В., Хачатрян В.М. Клинический случай длительной многолетней искусственной вентиляции легких у пациента в хроническом вегетативном состоянии

301

Kharkov E.I., Tsibulskaya N.Yu., Ustyugov D.I., Pavlova I.S., Omylova Yu.V., Khachatryan V.M. Clinical case of long-term artificial ventilation of the lungs in a patient in a chronic vegetative state

История медицины

Крюков Е.В., Симоненко В.Б., Абашиш В.Г. Реформы Павла I и военная медицина на грани веков

305

History of medicine

Kryukov E.V., Simonenko V.B., Abashin V.G. Reforms carried out by Paul I and military medicine at the turn of the century

Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 2

310

Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over a period of 50 years. Part 2

Дискуссия

Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е., Четвертакова Ж.Е. Дискуссионные аспекты проблемы системных васкулитов и аутовоспалительных заболеваний

314

Discussion

Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Yunonin I.E., Chetvertakova Zh.E. Debatable aspects of systemic angitis and autoinflammatory diseases

Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.4, 3.1.6, 3.1.9, 3.1.12, 3.1.13, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.25, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32, 3.1.33, 3.2.3, 3.3.3, 3.3.4, 3.3.6, 3.3.8

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

**Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В.,
Филиппова А.А., Пасечник А.И.**

БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ В РАМКАХ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто встречаются у больных хронической болезнью почек (ХБП), при этом риск смерти от ССЗ на ранних и умеренных стадиях ХБП намного превышает риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) с необходимостью диализа. В последние годы накапливается все больше данных, что наличие минеральных и костных нарушений (МКН), ХБП ассоциировано с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью. Среди сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ХБП ведущую роль играют прогрессирующее ремоделирование сердца и кальцификация сосудов, в совокупности приводя к чрезвычайно высокой смертности от ССЗ у пациентов с ХБП. Уточнение механизмов прогрессирования ХБП и возможных ранних маркеров ССЗ вызвало интерес к изучению выявленных в последние годы факторов, таких как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), Klotho и склеростин. Результаты исследований показывают, что нарушения в системе FGF-23–Klotho–sclerostin коррелируют с частотой и тяжестью гипертензии, ремоделирования сердца, кальцификации сосудов, анемии, белково-энергетической недостаточности, воспаления и существенно усугубляют сердечно-сосудистый риск при ХБП. В данном обзоре представлен анализ имеющихся литературных данных об ассоциации ССО, связанных с ХБП, с известными — «старыми» (паратиреоидный гормон — ПТГ, фосфат, дефицит витамина D) и более новыми (FGF-23, Klotho, sclerostin) биомаркерами МКН-ХБП, а также возможностях коррекции их нарушений. Показано, что ренопротективная терапия, включая блокаторы ренин-ангиотензина, низкобелковую диету с добавлением незаменимых аминокислот/кетокислот, фосфатсвязывающие средства, стимуляторы эритропоэза, метаболиты витамина D, используемые для достижения целевых уровней артериального давления, фосфора в сыворотке крови, гемоглобина, ПТГ, может влиять на уровень биомаркеров МКН-ХБП и модулировать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; FGF-23; Klotho; ремоделирование сердечно-сосудистой системы; кальцификация сосудов, склеростин.

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Филиппова А.А., Пасечник А.И.

Биомаркеры поражения сердца и сосудов в рамках минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, возможности коррекции. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):245–258. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258>

Для корреспонденции: Милованова Людмила Юрьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com

Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I.

BIOMARKERS OF HEART AND VASCULAR LESIONS IN THE FRAMEWORK OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE, CORRECTION POSSIBILITIES

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

Cardiovascular disease (CVD) is the most common complication of chronic kidney disease (CKD). In patients with the earlier stages of CKD, the risk of death from CVD greatly exceeds the risk of progression to end-stage renal disease. In recent years, accumulated data suggest that chronic kidney disease — mineral and bone disorders (CKD-MBD) are strongly associated with cardiovascular events and mortality. Among cardiovascular damage in CKD, both, the progressive cardiac remodeling and vascular calcification, contribute immensely, and lead to an urgently high cardiovascular mortality in patients with CKD. Clarification of CKD progression mechanisms and possible early markers of CVD has led to interest in studying the identified factors such as fibroblast growth factor-23 (FGF-23), Klotho and sclerostin in recent years. Results of studies show that disorders in the system of FGF-23–Klotho–sclerostin correlate with the frequency and severity of hypertension, cardiac remodeling, vascular calcification, anaemia, malnutrition, inflammation, and strongly aggravate cardiovascular risk in CKD. This review represents an analysis of the available data showing the potential association of CVD with established (phosphate, parathyroid hormone (PTH), Vitamin D) and newer (FGF-23, Klotho, sclerostin) CKD-MBD biomarkers. In addition, it has been shown that renoprotective therapy, including renin-angiotensin blockers, low-protein diet with amino/keto acid supplementation, phosphate binders, erythropoiesis stimulators, vitamin D metabolites used to reach the target levels of blood pressure, serum phosphorus, haemoglobin, PTH and nutritional status disorders, can affect CKD-MBD biomarkers and reduce the risk of cardiovascular events in CKD patients.

Key words: chronic kidney disease; FGF-23; Klotho; cardiovascular remodeling; vascular calcification, sclerostin.

For citation: Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I. Biomarkers of heart and vascular lesions in the framework of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, correction possibilities. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):245–258. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258>

For correspondence: Lyudmila Yu. Milovanova — MD, PhD, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.03.2021

За последние десятилетия хроническая болезнь почек (ХБП) стала огромной проблемой общественного здравоохранения, обуславливая высокий риск заболеваемости и смертности [1, 2]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются наиболее частой причиной летальности в этой группе пациентов [1], при этом риск сердечно-сосудистой смертности на ранних и умеренных стадиях ХБП намного превышает риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности (ТПН) и начала диализной терапии [2]. Поражение сердечно-сосудистой системы начинается уже на ранних стадиях ХБП и встречается примерно у 80–90% пациентов, находящихся на гемодиализе [3, 4].

Сложная взаимосвязь между ССЗ и заболеванием почек является результатом взаимодействия традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ, модифицируемых ХБП, и новых, связанных с ХБП факторов риска, таких как уремические токсины, маркеры минеральных и костных расстройств при ХБП [4–6]. Уремические токсины с предполагаемой сердечно-сосудистой токсичностью, включая FGF-23, начинают накапливаться в организме уже с ранних стадий ХБП [4, 5, 7].

В настоящее время установлено, что ССО при ХБП в большей степени обусловлены ускоренным прогрессированием атеросклероза (кальциноза меди сосудов с развитием протяженного склероза Менкеберга) с повышением жесткости сосудов и уремическим ремоделированием сердца (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), уремическая кардиомиопатия), которые в совокупности приводят к чрезвычайно высокой смертности от ССЗ у пациентов с ХБП [4, 5, 8, 9].

Ассоциированные с ХБП ремоделирование сердца и кальцификация сосудов имеют многофакторный генез [3–5]. В последние годы накапливается все больше данных о том, что эффекты биомаркеров МКН-ХБП выходят за рамки только костных нарушений.

Патогенез МКН-ХБП первоначально был описан как снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], синтезируемого в почках, что приводит к развитию гипокальциемии, поскольку витамин D регулирует всасывание кальция в кишечнике [3, 4]. С другой стороны, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводит к задержке фосфатов. Гиперфосфатемия вместе с гипокальциемией стимулируют выработку паратиреоидного гормона (ПТГ), который считается уремическим токсином в первую очередь из-за его неблагоприятного воздействия на сердце (способствует развитию диффузного интерстициального фиброза сердца)

и костную ткань (приводит к резорбции кости с развитием фиброзного остеита).

Дефицит витамина D, повышение уровня ПТГ в сыворотке крови с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и гиперфосфатемия считались основными факторами развития ССЗ при ХБП [3, 7, 10].

Однако в последние годы были выявлены новые биомаркеры (FGF-23, Klotho, sclerostin), что привело к пересмотру патогенеза МКН-ХБП [7, 8]. Уровень фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) в сыворотке крови повышается уже на ранних стадиях ХБП в ответ на задержку фосфата и приводит к увеличению экскреции фосфора (фосфатурический гормон), тем самым поддерживая нормальный уровень фосфата в сыворотке. Для реализации своего фосфатурического эффекта FGF-23 требуется кофактор Klotho, который синтезируется в проксимальных почечных канальцах. Klotho — очень чувствительный фактор, его уровень начинает снижаться уже на ранних стадиях ХБП и прогрессивно уменьшается по мере нарастания нефросклероза.

Таким образом, повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП является адаптивным механизмом, однако по мере прогрессирующего снижения функции почек (рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) FGF-23 больше не может обеспечивать достаточное выведение фосфора, несмотря на его высокую концентрацию в сыворотке крови, — развивается гиперфосфатемия [10].

Было показано, что значительно повышенный уровень FGF-23 при ХБП связан с высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин [8, 10]. Также обнаружено, что снижение уровня Klotho в сыворотке крови связано с ранним и прогрессирующим развитием кальцификации сосудов при ХБП [7, 9, 11, 12].

В последние годы накапливаются данные о важной роли гликопротеина склеростина при ХБП. На сегодняшний день склеростин является признанным регулятором минерализации костей, активно изучается его роль в патофизиологии кровеносных сосудов при ХБП [7, 8, 12].

Обсуждается возможность использования FGF-23, Klotho и склеростина в качестве ранних биомаркеров для прогнозирования риска ССО при ХБП [7–9]. Более того, накопленные за последнее время данные позволяют рассматривать воздействие на эти факторы как возможное терапевтическое направление для снижения смертности пациентов с ХБП [8, 10].

В этом обзоре мы суммируем последние литературные данные, касающиеся ассоциации ССО, связанных с ХБП, с известными «старыми» (ПТГ, фосфат, дефицит

витамина D) и более новыми (FGF-23, Klotho, sclerostin) биомаркерами МХН-ХБП, а также возможностей коррекции их нарушений.

1. Биомаркеры сердечно-сосудистого поражения при хронической болезни почек

1.1. Роль нетрадиционных биомаркеров МХН-ХБП

1.1.1. Фосфат при МХН-ХБП, кальцификации сосудов и уремической кардиомиопатии

Гиперфосфатемия — хорошо известное проявление ХБП. На ранних стадиях ХБП задержка фосфатов приводит к повышению уровня FGF-23 в сыворотке, что усиливает фосфатурию. Кроме того, FGF-23 блокирует 1-альфа-гидроксилазу, тем самым снижая синтез активной формы витамина D в почках, что приводит к снижению всасывания фосфата и кальция в желудочно-кишечном тракте [10].

На ранних стадиях ХБП это играет адаптивную роль и помогает поддерживать нормальный уровень фосфатов в сыворотке. Однако по мере прогрессирования ХБП эти адаптивные механизмы становятся неэффективными, что сопровождается развитием гиперфосфатемии и заметным повышением уровней FGF-23 и ПТГ в сыворотке.

Для реализации фосфатурического эффекта FGF-23 необходим кофактор Klotho [4, 7, 8, 10]. Снижение экспрессии Klotho в почках по мере прогрессирования нефросклероза способствует значительному повышению уровня свободного FGF-23 в сыворотке [8–10].

В последние десятилетия активно изучается роль гиперфосфатемии в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов. Считается, что гиперфосфатемия запускает переход гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) в фенотип остеобластов [11, 12].

Переносчик фосфата P1T-1 признан ключевым медиатором в индуцированной фосфатом перестройке ГМКС, поскольку активирует экспрессию генов, связанных с образованием кости и остеохондрогенной дифференцировкой ГМКС [7, 11–13].

Сосудистая минерализация, особенно затрагивающая коронарные артерии, тесно связана со смертностью пациентов с ХБП. Клинические исследования показали, что уровень минерализации коронарных артерий у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, в пять раз выше, чем у пациентов без ХБП и диализа.

Кроме повышенной минерализации гиперфосфатемия напрямую влияет на прогрессирование кальцификации клапанов сердца [14, 15]. Прогрессирование кальцификации клапанов приводит к обструкции оттока из левого желудочка и притока из левого предсердия в левый желудочек, что ассоциировано с гемодинамическими изменениями, приводящими к очень сложным клиническим состояниям [16].

Даже немного повышенная концентрация фосфата в сыворотке коррелировала с усилением кальцификации сосудов и клапанов в исследовании у 439 пациентов с умеренной ХБП без предшествующих клинических сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Более того, исследование с участием 286 пациентов с ТПН, проходящих лечение хроническим диализом, показало усиленную кальцификацию дуги аорты, которая была тесно связана со степенью гиперфосфатемии [18].

В модели *ex vivo* культуры сосудов человека длительное воздействие фосфата приводило к увеличению кальцификации в сосудах пациентов с ХБП 5-й стадии по сравнению с контрольной группой того же возраста [19].

Также обсуждается прямое влияние гиперфосфатемии на кардиомиоциты. Было показано, что гиперфосфатемия связана с увеличением массы левого желудочка (ЛЖ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) независимо от функции почек [10].

Исходные уровни фосфата в сыворотке коррелировали с развитием ГЛЖ у 4005 здоровых молодых людей в проспективном исследовании CARDIA [20]. Также и более высокое потребление фосфатов с пищей коррелировало с увеличением массы ЛЖ у 4494 участников без ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний [21].

У пациентов с промежуточными стадиями ХБП также обнаруживалась связь между повышенным уровнем фосфатов в сыворотке крови и увеличением массы ЛЖ [22, 23]. Ограничением этих клинических исследований однако является то, что измерения уровней FGF-23 при этом не проводились. Следовательно, наблюдаемая гипертрофия миокарда могла быть вызвана также индуцированным фосфатом повышением сывороточного FGF-23.

В то же время фосфат-индуцированная гипертрофия сердца может быть предотвращена с помощью блокировки FGFR4 [24]. Это подтверждает гипотезу о том, что фосфат способствует развитию и прогрессированию ГЛЖ, стимулируя FGF-23, который, как известно, вызывает гипертрофию сердца через взаимодействие с FGFR4. В будущем необходимо выяснить: фосфат может вызывать гипертрофию сердца напрямую или только косвенно. Возможные косвенные механизмы, такие как опосредованное фосфатом повышение уровня FGF-23, могут способствовать развитию ГЛЖ у пациентов с ХБП.

В экспериментальных исследованиях уровни фосфатов вне физиологического диапазона часто были связаны с аномалиями коронарных артериальных сосудов с развитием интерстициального фиброза [25, 26]. Фиброз миокарда может способствовать увеличению жесткости стенки ЛЖ и диастолической дисфункции. Кроме того, фиброз прерывает электрические сигналы, делая ткань более аритмогенной [25, 26].

Кардиомаркеры и параметры функции миокарда, включая сердечный тропонин T (сTnT), максимальный индекс ЛЖ, размер левого предсердия, конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ, а также толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ были стабильно выше у пациентов с более высоким уровнем фосфата сыворотки по сравнению с теми, у кого отмечен нормальный уровень фосфата сыворотки, тогда как фракция выброса ЛЖ продемонстрировала противоположную тенденцию [27].

1.1.2. Гормон паращитовидной железы (ПТГ) при МХН-ХБП, уремической кардиомиопатии и кальцификации сосудов

Повышение уровня ПТГ в сыворотке крови при ХБП развивается в ответ на гиперфосфатемию (задержка фосфатов, неэффективность фосфатурического эффекта FGF-23) и гипокальциемию (снижение синтеза витамина D в почках, снижение кишечного всасывания кальция) и часто наблюдается на поздних стадиях ХБП. Длительное повышение уровня ПТГ приводит к развитию гиперплазии паращитовидных желез и ВГПТ [4, 7].

Помимо регуляции гомеостаза кальция и фосфата, повышенный уровень ПТГ влияет на сердечно-сосудистую систему [28]. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что ПТГ может напрямую оказывать влияние на миокард. Показано, что ПТГ воздействует на клетки миокарда крыс, вызывая их преждевременную гибель из-за увеличения поступления кальция в миокардиоциты [29].

Ионы кальция имеют решающее значение для связи между возбуждением и сокращением миокарда, сокращением и расслаблением сердца [5, 30]. Наличие ВГПТ коррелирует с повышенным содержанием кальция в миокарде и нарушением систолической и диастолической функции желудочков [31]. Кроме того, выявлена связь между уровнем ПТГ, гипертрофией миокарда и смертностью у пациентов с ВГПТ [32]. Анализ с участием 2040 человек показал, что ПТГ был значимым предиктором гипертрофии ЛЖ [32].

На экспериментальной модели ХБП у крыс (нефрэктомия 5/6) было показано, что непрерывная инфузия супрафизиологических доз синтетического ПТГ животным с паратиреоидэктомией была связана с обширным прогрессированием интерстициального фиброза миокарда независимо от уровня фосфора в сыворотке или уремии [29].

Более того, повышенный уровень ПТГ оказывает прямое трофическое воздействие на кардиомиоциты, интерстициальные фибробласты и гладкомышечные клетки интрамиокардиальных артериол, способствуя развитию гипертрофии и фиброзу сердца. ПТГ активирует фибробласты и регулирует профиброзные факторы, такие как альдостерон и ангиотензин II (ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, ангиотензина II) [28].

Имеются данные о корреляции между уровнем ПТГ в сыворотке крови и гипертензией [33]. Результаты исследования, в котором приняли участие 1784 человека с небольшой почечной дисфункцией или нормальной рСКФ, находившиеся под наблюдением в течение семи лет, говорят о том, что уровень ПТГ может предсказывать развитие артериальной гипертензии [34]. Метаанализ шести проспективных когортных исследований с участием в общей сложности 18 994 наблюдаемых показал, что повышенный уровень ПТГ может быть связан с более высоким риском гипертензии [35].

Кроме того, стимуляция ПТГ кардиомиоцитов способствует увеличению синтеза и экспрессии белков фетального типа за счет активации протеинкиназы C и влияет на сократительную функцию кардиомиоцитов [36].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что ПТГ оказывает влияние на кровеносные сосуды, в частности на эндотелиальную дисфункцию и повышение уровней эндотелина-1 и ИЛ-6 в сыворотке [37]. Другое исследование продемонстрировало, что эффект ПТГ является основной детерминантой ишемической болезни сердца, начиная от разрыва эластической пластинки и заканчивая кальцификацией средней оболочки артерии [38].

Несмотря на теоретическую обратную зависимость между концентрацией ПТГ в плазме и функцией левого желудочка, паратиреоидэктомия не всегда была связана с улучшением сократительной функции сердца [39–42]. Это говорит о том, что изменения, вызванные ПТГ, могут быть необратимыми в случае длительного тяжелого гиперпаратиреоза, либо другие факторы, способствующие дисфункции миокарда, более важны, чем повышенный уровень ПТГ.

1.1.3. Витамин D при МХН-ХБП, уремической кардиомиопатии и кальцификации сосудов

Прогрессирование ХБП, повышение уровня FGF-23 и гиперфосфатемия сопровождаются снижением синтеза витамина D в почках, что приводит к гипокальциемии и активации синтеза ПТГ. Кроме того, было обнаружено, что дефицит витамина D напрямую связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая сердечно-сосудистые события и смертность, а также толщину интимедии сонных артерий, кальцификацию сосудов [41, 43]. В экспериментальных исследованиях витамин D продемонстрировал противовоспалительное и антиоксидантное действие и снижение экспрессии ренина [44–46].

Предполагают, что витамин D защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, однако наблюдаемое влияние витамина D на исходы пациентов с ХБП является спорным [44–46].

Экспериментальные данные свидетельствуют о прямом влиянии витамина D на функцию эндотелия, связанном со снижением окислительного стресса и повышением уровня эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Эти результаты коррелируют с результатами нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали положительное влияние добавок витамина D или парикальцитола на функцию эндотелия на 3–4-й стадии ХБП [47, 48]. Исследования показали и другие положительные эффекты приема витамина D на маркеры воспаления, молекулы внутриклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток, ПТГ, Е-селектин и жесткость артерий [7, 48, 49].

Исследования на специально разработанной мышинной модели показали, что целенаправленная делеция гена рецептора витамина D увеличивает размер кардиомиоцитов и массу ЛЖ без фиброза [50]. Также обнаружена связь между дефицитом витамина D и повышенным содержанием коллагена в миокарде, нарушением сократительной способности сердца и увеличением массы ЛЖ [51].

Однако положительный эффект лечения активными метаболитами витамина D на регресс ГЛЖ и профилактику сердечной недостаточности [52], выявленный на

экспериментальных моделях, не был продемонстрирован в клинических исследованиях Primo и Opera. Исследования не выявили регресса ГЛЖ и улучшения систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХБП 3–5-й стадии после 48-недельного и 52-недельного лечения парикальцитолом соответственно, в дозе, которая адекватно контролировала ВГПТ [53, 54]. Таким образом, многообещающий эффект снижения ССЗ, связанный с ХБП, при лечении активными метаболитами витамина D требует дальнейшего уточнения.

В то же время было предположено, что добавление витамина D может защитить сердечно-сосудистую систему за счет модуляции ренин-ангиотензиновой системы [55, 56]. Y.C. Li и соавт. [57, 58] предположили, что витамин D является негативным эндокринным регулятором биосинтеза ренина *in vivo*, поскольку уровень мРНК ренина в почках мышей с блокировкой рецептора витамина D и мышей с блокировкой 25-гидроксивитамин D1- α -гидроксилазы оказался значительно более повышенным. Более того, было замечено, что у мышей с блокировкой рецептора витамина D развивались гипертензия и гипертрофия сердца в результате нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы [57, 59]. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ напрямую подавляет экспрессию гена ренина, и этот эффект не зависит от влияния витамина D на метаболизм кальция [57, 59].

1.2. Роль новых биомаркеров МКН-ХБП в ранней оценке сердечно-сосудистого риска

Значительный риск ССЗ и смертности у пациентов с ХБП обуславливает острую необходимость поиска надежных биомаркеров, которые бы своевременно выявляли не только заболевание почек, но и пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности.

По сравнению со «старыми» и уже закрепившимися в клинической практике биомаркерами МКН-ХБП (фосфаты, ПТГ, витамин D), повышенные уровни в крови которых, к сожалению, указывают на продвинутые стадии ХБП, исследование новых биомаркеров (FGF-23, Klotho и склеростин) является многообещающим, поскольку изменение их сывороточного уровня обнаруживается уже на самых ранних стадиях ХБП и ассоциировано с высоким риском ССО [7, 8].

1.2.1. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)

FGF-23 — гликопротеин, синтезируемый остеоцитами, был идентифицирован как фосфатурический гормон, уровень которого в сыворотке крови повышается при ХБП раньше (2–3А стадия), чем ПТГ (4–5-я стадия).

В физиологических условиях FGF-23 поддерживает нормальный уровень фосфата в крови за счет ингибирования котранспортеров фосфата натрия (NaPi) в почечных канальцах и таким образом снижения реабсорбции фосфата почками [8, 60, 61]. Кроме того, FGF-23 ингибирует 1- α -гидроксилазу (фермент, ответственный за превращение 25-ОН-витамина D в его активную форму — 1,25 (ОН)₂-витамин D₃) в проксимальных канальцах

[60]. Таким образом, FGF-23 регулирует уровень фосфата в сыворотке как непосредственно через котранспортеры NaPi, так и косвенно через метаболизм витамина D и его связь с всасыванием фосфата в кишечнике.

Клинические исследования показали, что уровень FGF-23 в сыворотке крови начинает повышаться рано, примерно на 2–3А стадии ХБП [7, 8, 10]. Секретция FGF-23 стимулируется задержкой фосфатов из-за снижения СКФ и экспрессии Klotho в клетках почечных канальцев. Фосфатурический эффект FGF-23 приводит к нормализации уровня фосфора в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП. Однако позже, при снижении СКФ до 30 мл/мин/1,73 м², гиперфосфатемия развивается, несмотря на значительно повышенный уровень FGF-23 в сыворотке. У пациентов на додиализной стадии ХБП наблюдается увеличение FGF-23 в 100–200 раз. Гиперфосфатемия приводит к увеличению секреции ПТГ [7, 8, 10].

Учитывая высокую смертность от ССЗ у пациентов с ХБП, влияние FGF-23 на летальность интенсивно изучалось как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Проведенный недавно метаанализ показал, что значительно повышенный уровень FGF-23 напрямую связан с сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью у диализных пациентов [62]. Измерение уровня FGF-23 у пациентов с ХБП с течением времени может помочь выявить субпопуляцию пациентов с более высоким риском смертности. Исследования показали, что пациенты с более медленным повышением уровня FGF-23 в течение пяти лет демонстрировали пятикратно более высокий риск смерти, а при быстром повышении уровня FGF-23 риск смерти был в 15 раз выше, чем у пациентов со стабильным уровнем FGF-23 [63]. Эти данные демонстрируют, что повышенный уровень FGF-23 действует как уремический токсин, влияние которого проявляется раньше, чем ПТГ. В большинстве исследований, посвященных взаимосвязи между FGF-23 и смертностью у пациентов с ХБП, анализировалось наличие ГЛЖ и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У пациентов с диабетической нефропатией и ранней ХБП (стадии 2 и 3) более низкий уровень Klotho в плазме и более высокий уровень FGF-23 были связаны с более высоким риском концентрической ГЛЖ и, следовательно, большей частотой госпитализации по поводу ССЗ [64].

Что касается развития ГЛЖ, экспериментальные данные позволяют предполагать, что FGF-23 может влиять на сердце и вызывать гипертрофию миоцитов без Klotho [65]. FGF-23 продемонстрировал прямую индукцию ГЛЖ путем активации рецептора фактора роста фибробластов-4 (FGFR-4) в отсутствие Klotho [66].

Патогенетическая взаимосвязь между уровнем FGF-23 в сыворотке и ГЛЖ была полностью подтверждена в фундаментальной клинической работе С. Faul и Р. Ansel [67], которые показали, что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови может напрямую приводить к развитию ГЛЖ у пациентов с ХБП. Исследование состояло из нескольких этапов. На первом более 3000 пациентов с почечной недостаточностью были обследованы: опре-

делен сывороточный FGF-23 и проведена эхокардиография (ЭхоКГ) на момент скрининга и через 1 год. Каждое увеличение сывороточного FGF-23 на 1 логарифмическую единицу было связано с увеличением ИМЛЖ на $1,5 \text{ г/м}^2$. Через $2,9 \pm 0,5$ года исследователи повторно обследовали 411 пациентов с нормальными параметрами ЭхоКГ в начале исследования. У 84 (20%) пациентов с нормальным уровнем артериального давления (АД) была впервые выявлена ГЛЖ. В то же время каждое увеличение FGF-23 на 1 логарифмическую единицу приводило к увеличению частоты выявления ГЛЖ *de novo* в 4,4 раза; а значительно высокий уровень FGF-23 вызывал семикратное увеличение частоты обнаружения ГЛЖ независимо от артериальной гипертензии (АГ).

Кроме того, полагают, что FGF-23 вносит вклад в развитие гипертензии, влияя на РААС. Экспериментальные исследования показывают, что опосредованный FGF-23 дефицит $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ активирует РААС. Нарушение передачи сигналов $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ у мышей, не обладающих рецептором витамина D, способствует выработке почечного ренина и последующей продукции суживающего ангиотензина II [10].

Более того, FGF-23 также увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста β (TGF- β), липокалина-2 и фактора некроза опухоли α (TNF- α), которые являются хорошо известными маркерами воспаления [7, 68].

Следовательно, FGF-23 увеличивает риск ССЗ как напрямую (воздействуя на сердце), так и/или косвенно — через активацию РААС и воспаление [69].

Клинические данные свидетельствуют о связи между сывороточным уровнем FGF-23 и повышенным риском ССЗ на всех стадиях ХБП. FGF-23 был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с диабетом даже при нормальной или умеренно нарушенной функции почек [70]. Более того, уровень FGF-23 прямо коррелировал с ГЛЖ и обратно — с фракцией выброса ЛЖ у пациентов на гемодиализе, у которых FGF-23 был независимым предиктором общей смертности [71]. Однако полагают, что прогностический потенциал FGF-23 в отношении смертности от ССЗ выше у пациентов с промежуточной СКФ (среднее значение 60 мл/мин) [72].

Согласно клиническим данным [73], повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови было связано с умеренно повышенным уровнем тропонина I. В то же время у пациентов с повышенным центральным АД ($> 120/80$ мм рт. ст.), как и при нормальном центральном АД ($90\text{--}120/60\text{--}79$ мм рт. ст.), средний уровень FGF-23 был примерно таким же, что указывает на независимое от АД действие FGF-23 на миокард.

Кроме того, было установлено [74], что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови почти в шесть раз ускоряет развитие сосудистого артериосклероза, что напрямую связано с кальцификацией сосудов. Однако при многофакторном анализе эта взаимосвязь становилась статистически слабой, что может указывать на возможное косвенное влияние FGF-23 на кальцификацию сосудов. Полученные недавно данные указывают на влияние

FGF-23 на уровень фетуина А, который синтезируется остеобластами и является ингибитором кальцификации гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) [74, 75].

В другом проспективном исследовании [76] с участием 227 пациентов с недиабетической ХБП 1–4-й стадии испытуемые наблюдались в течение 53 месяцев для оценки прогрессирования нефропатии. По результатам данного исследования установлена независимая прямая ассоциация между повышенным уровнем сывороточного FGF-23 и скоростью прогрессирования ХБП. FGF-23 был признан важным независимым предиктором неблагоприятного почечного и сердечно-сосудистого прогноза, и, кроме того, в регрессионном анализе Сох уровень фосфора потерял прогностическую ценность после корректировки по уровню FGF-23 в сыворотке.

С другой стороны, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование ГЛЖ при ХБП может быть замедлено. Ряд исследований показывает, что блокада FGFR4 у крыс с нефрэктомией 5/6 замедляет прогрессирование ГЛЖ [24, 77]. Кроме того, экспериментальные данные на крысах с уремией также указывают на то, что лечение витамином D снижает тяжесть ГЛЖ и экспрессию FGFR-4. Это свидетельствует о кардиопротективном эффекте кальцитриола [78]. Следовательно, прогрессию ГЛЖ при ХБП можно замедлить, а риск ССЗ можно снизить либо за счет уменьшения уровня FGF-23, либо за счет ингибирования его влияния на FGFR-4.

Накопленные в течение последних лет данные позволяют рассматривать FGF-23 как более ранний и важный предиктор смертности, чем уровень фосфора и ПТГ в сыворотке у пациентов с ХБП. Значительно повышенный уровень FGF-23 в сыворотке в настоящее время рассматривается как независимый триггерный фактор в патогенезе уремической кардиомиопатии, что послужило основанием считать FGF-23 новым уремическим токсином — более ранним, чем ПТГ [79].

1.2.2. Klotho

Klotho синтезируется в проксимальных почечных канальцах. Существует две основные формы белка Klotho: трансмембранная (корцептор для FGF-23) и секретлируемая (растворимая). Последняя попадает в кровоток и выполняет эндокринные функции, в том числе кардиопротективные.

Дефицит Klotho вызывает развитие множественных системных проявлений (в рамках синдрома преждевременного старения), неотъемлемой частью которых являются тяжелые сердечно-сосудистые нарушения [7–9, 80].

У пациентов с ХБП дефицит Klotho способствует высокой смертности от ССЗ. Снижение уровня Klotho при ХБП может быть обнаружено на 2-й стадии, а анализы мочи могут выявлять снижение уровня Klotho уже на 1-й стадии [80, 81].

Исследования *in vitro* показали, что наряду с увеличением фосфатурии, стабилизацией СКФ и регуляцией проницаемости эндотелия сосудов сывороточный Klotho подавляет Na-зависимый захват фосфора эндотелием и гладкомышечными клетками сосудов (ГМКС) и пре-

дотвращает дифференцировку ГМКС и минерализацию, индуцируемые гиперфосфатемией [81, 82]. В эксперименте сверхэкспрессия Klotho замедляет прогрессирование ХБП, улучшает метаболизм фосфатов и защищает сердце и сосуды от кальцификации [80–82].

Экспериментальные исследования показали, что циркулирующая форма белка Klotho оказывает кардиопротективное действие также за счет ингибирования каналов TRPC6 в сердце [83]. Klotho-дефицитные мыши с ХБП демонстрировали более выраженную ГЛЖ, чем мыши дикого типа с ХБП, даже после нормализации уровней фосфата и FGF-23 в сыворотке [84]. Дефицит Klotho при ХБП приводит не только к ГЛЖ, но и к миокардиофиброзу. Результаты исследований продемонстрировали эндогенную экспрессию Klotho как кардиомиоцитами человека (КМЦ), так и сердечными фибробластами (КФБ). Уремическая сыворотка или TGF- β 1 подавляют экспрессию Klotho в КМЦ [85]. В свою очередь Klotho ингибирует индуцированный TGF- β фиброз и патогенную передачу сигналов Wnt/ β -catenin в КМЦ [85].

Клинические исследования подтверждают экспериментальные данные о кардиопротективной роли Klotho. У пациентов с ХБП 3-й стадии изменения соотношения FGF-23/Klotho коррелировали с изменениями массы ЛЖ [86]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, низкий уровень Klotho был связан с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других факторов МХН-ХБП [87]. В исследовании KNOW-CKD было продемонстрировано, что сывороточный уровень Klotho являлся независимым биомаркером индекса массы ЛЖ у пациентов с ХБП [88].

F. Li и соавт. обнаружили, что пациенты с кальцифицированными аортальными клапанами имеют более низкий уровень Klotho и что лечение рекомбинантным Klotho снижает высокую фосфат-индуцированную остеогенную активность в интерстициальных клетках аортального клапана человека [89]. Другое исследование показало, что введение Klotho уменьшило тяжесть индуцированного высоким содержанием фосфата почечного и сердечного фиброза и улучшило функцию почек и сердца (при отсутствии предшествующего заболевания почек) [90]. Учитывая имеющиеся экспериментальные данные, можно предположить, что лечение дефицита Klotho при ХБП может подавлять развитие ССО.

Принимая во внимание нарушение соотношения Klotho/FGF-23, дефицит Klotho и высокий уровень FGF-23 у пациентов с ХБП, было высказано предположение, что ось Klotho/FGF-23 может быть не только диагностическим и прогностическим биомаркером ССЗ при ХБП, но и терапевтической мишенью, поскольку эти нарушения способствуют прогрессированию ХБП и ССЗ [90, 91].

1.2.3. Склеростин

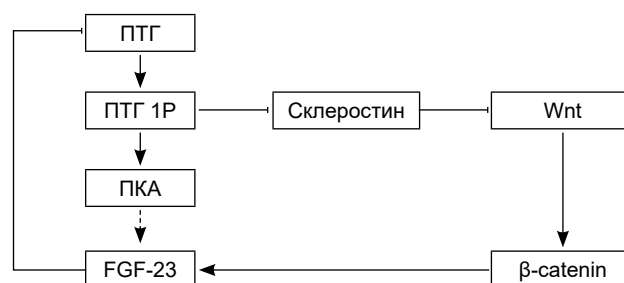
В последние годы накоплены данные о важной роли гликопротеина склеростина при ХБП [92, 93]. Склеростин, белок, продуцируемый остеокитами и кодируемый геном SOST на хромосоме 17q12-q21, является ингибитором пути интеграции (Wnt) в остеобластах, который отвечает за остеобластогенез [94]. Таким образом, у здо-

ровых людей склеростин тормозит образование костей. Интересно, что ген SOST также экспрессируется в тканях и органах помимо костей, в основном в сердце, легких, аорте и почках [7, 95, 96]. Учитывая эти данные, склеростин больше не считается только костно-специфическим белком и маркером костного метаболизма, а стал предметом дальнейших исследований, направленных на выяснение его роли в тканях и органах. К сожалению, точные причины синтеза тканевого склеростина как у здоровых людей, так и у пациентов с ХБП остаются неясными. Сегодня склеростин — признанный регулятор минерализации костей, а его роль в патофизиологии кровеносных сосудов при ХБП активно изучается [92, 97]. Важно определить клиническую значимость изменений метаболизма склеростина при ХБП, поскольку взаимосвязь между адинамической болезнью костей и кальцификацией сердца и кровеносных сосудов у пациентов с ХБП считается установленной [98]. В то же время имеющиеся на сегодняшний день публикации о роли склеростина в эктопической кальцификации остаются противоречивыми [92, 93, 97, 99, 100].

Предполагается, что повышенный уровень склеростина в сыворотке замедляет остеогенез при ХБП. В то же время есть основания полагать, что этот механизм блокируется при ХБП, а повышение уровня склеростина в основном направлено на подавление внекостной кальцификации [8, 92, 99, 100].

Метаанализ M. Kanbay и соавт. выявил, что склеростин сыворотки не был связан со смертностью от всех причин и смертностью от ССЗ [100]. Ранее было обнаружено, что уровень склеростина в сыворотке крови связан со смертельными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ХБП без диализа [101]. С другой стороны, исследование NECOSAD показало, что диализные пациенты с повышенным уровнем склеростина демонстрируют лучшую сердечно-сосудистую выживаемость [102].

Наши данные согласуются с выводами авторов, которые продемонстрировали защитное действие склеростина на кальцификацию при ХБП [92, 99, 100, 103]. Эти данные также подтверждаются ингибирующим действием склеростина на остеогенез и отрицательной корреляцией между уровнем склеростина и паратиреоидного гормона как уремического токсина [99, 100, 103] (см. рис.).



Взаимосвязь между ПТГ, FGF-23 и склеростином [8]:

ПТГ — паратиреоидный гормон; ПТГ 1Р — рецептор ПТГ в паращитовидных железах; PKA — протеинкиназа A; FGF-23 — фактор роста фибробластов 23

Результаты недавних исследований показывают, что Wnt играет определенную роль в биологии сосудов, включая кальцификацию, ангиогенез и атеросклероз [104]. Путь Wnt участвует во многих биологических аспектах, включая выживание клеток, развитие стволовых клеток и дифференцировку клеток, включая костную ткань и кровеносные сосуды [104, 105]. Склеростин замедляет канонический путь передачи сигналов Wnt и ингибирует активность остеобластов и образование кости [104, 105]. Замедление пути передачи сигналов Wnt снижает пролиферацию ГМКС.

Принимая во внимание тот факт, что атеросклероз и кальцификация являются активно регулируемые и прогрессирующими процессами, можно предположить, что высокий уровень склеростина может указывать на некоторый вид защитного механизма, который способен ингибировать активацию пути Wnt и восстанавливать передачу сигналов Wnt, наблюдаемую у здоровых людей [100, 105].

T.C. Register и соавт. [99] обнаружили, что высокий уровень склеростина был связан с меньшей кальцификацией каротидных бляшек у мужчин афроамериканского происхождения с диабетом и не был связан с кальцификацией аорты или коронарных артерий. Авторы предположили, что гиперпродукция склеростина может быть физиологической адаптацией к повышенной кальцификации.

В то же время дальнейшие исследования для подтверждения роли склеростина в системе FGF-23–Klotho–sclerostin в качестве защиты от патогенной трансформации ГМКС, запускаемой фосфатом и FGF-23, считаются приоритетными. Склеростин, вероятно, противодействует эффектам низких уровней Klotho и высоких уровней FGF-23, обеспечивая временный компенсаторный баланс в системе FGF-23–Klotho–sclerostin. Повышенный уровень склеростина при ХБП, вероятно, направлен на ингибирование кальцификации, но не в состоянии полностью подавить его, поскольку снижение Klotho может быть гораздо более мощным стимулом для кальцификации, а повышенный уровень ПТГ ингибирует склеростин (см. рис.). Поскольку уровень склеростина увеличивается, а уровень Klotho уменьшается по мере прогрессирования ХБП, некоторые авторы могут неверно истолковать роль склеростина как фактора, усиливающего кальцификацию. Фактически (по результатам многофакторного анализа) резкое падение уровня Klotho во время прогрессирования ХБП, вероятно, приводит к уменьшению защитных эффектов склеростина [100, 103].

Мы можем рассматривать все три фактора (FGF-23–Klotho–sclerostin) как дискретную систему факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск. По всей видимости, столь высокий риск ССЗ определяется совместным действием этих трех факторов, которые начинают проявляться уже на ранних стадиях ХБП. Они связаны не только между собой, но и с нетрадиционными факторами ХБП (фосфат, ПТГ, витамин D₃), которые появляются по мере прогрессирования ХБП и быстро увеличива-

ются, усиливая друг друга и тем самым значительно повышая общий риск смертности от ССЗ. Влияние каждой группы этих факторов может вносить различный вклад в зависимости от стадии ХБП. Многие данные указывают на то, что ось FGF-23–Klotho–sclerostin может быть потенциально новой ранней мишенью в кардиоренальной медицине.

Выявление реальной физиологической и патофизиологической роли склеростина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП требует новых исследований в этой области, которые определяют будущие терапевтические стратегии.

2. Новые биомаркеры (FGF-23, Klotho, sclerostin) и их коррекция при ХБП: современное состояние проблемы

Публикация предварительных результатов нескольких клинических исследований указывает на возможность влияния основных аспектов ренопротективной терапии, таких как раннее лечение артериальной гипертензии, гиперфосфатемии, анемии, повышенного уровня ПТГ и нарушения нутритивного статуса, на поддержание синтеза белка Klotho и подавление FGF-23 [8, 106–108].

Поскольку уровень FGF-23 в сыворотке (как более ранний маркер МКН, чем ПТГ и фосфат при ХБП) увеличивается в ответ на задержку фосфата, профилактическое снижение содержания фосфора в диете у пациентов с ХБП с повышенным уровнем FGF-23 в сыворотке и использование фосфатсвязывающих средств становится важной терапевтической задачей у пациентов с ХБП. Это может способствовать предотвращению ВГПТ и ССЗ при ХБП [8, 112].

Исследования на здоровых добровольцах показали, что низкое потребление фосфата с пищей снижает уровень FGF-23, в то время как высокое потребление увеличивает сывороточный FGF-23 [109–111]. W. Tsai и соавт. сравнивали эффекты диеты с очень низким содержанием фосфатов (отношение фосфатов к белку 8 мг/г) и диеты с низким содержанием фосфатов (отношение фосфатов к белку 10 мг/г) у пациентов, находящихся на гемодиализе. Обе диеты одинаково снижали уровень интактного FGF-23 [112].

У крыс с уремией употребление растительной диеты значительно снижает уровень FGF-23 по сравнению с мясной диетой [113]. Клинические исследования показали снижение FGF-23 при вегетарианской диете у пациентов с ХБП [114, 115]. По данным S.M. Мое и соавт., вегетарианская диета также снижает уровень фосфатов в сыворотке [114].

Кроме того, некоторые результаты клинических исследований свидетельствуют о том [107], что малобелковая диета (МБД) в сочетании с кето-/аминокислотами в течение как минимум 12 месяцев у пациентов с 3Б–4-й стадиями ХБП может предотвратить развитие нарушений нутритивного статуса, а также стимулировать экспрессию sKlotho и подавлять продукцию FGF-23.

Более того, по некоторым данным, пациенты с ХБП 3Б–4-й стадии, получающие МБД (0,6 г белка

на кг массы тела в день) и кальциевые соли кетокислот, могут достичь и поддерживать целевой уровень фосфора и кальция в сыворотке крови при более низких дозах фосфатсвязывающих препаратов по сравнению с пациентами, которые применяли МБД, но не принимали кето-/аминокислоты [107].

Фосфатсвязывающие препараты связывают фосфат и таким образом предотвращают его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Не содержащие кальция фосфатсвязывающие препараты севеламера карбонат и цитрат железа снижают уровень FGF-23 у пациентов с ХБП, тогда как карбонат лантана не проявляет стойкого эффекта в контроле уровня FGF-23 [118–123]. Напротив, кальцийсодержащие фосфатсвязывающие средства не снижали и даже повышали уровень FGF-23 в сыворотке крови и способствовали прогрессированию кальцификации сосудов [124]. Следовательно, кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты не подходят для лечения пациентов с ХБП. Клинические испытания, анализирующие фактический сердечный исход терапии фосфатсвязывающими препаратами у пациентов с ХБП, все еще отсутствуют.

Недавние исследования указывают на положительный эффект лечения цитратом железа у пациентов с ХБП [125–127]. G.A. Block и соавт. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании у недиализных пациентов с ХБП показали, что цитрат железа значительно снижает уровень интактного FGF-23 и сывороточного фосфата у пациентов с повышенным исходным уровнем фосфата ($\geq 4,5$ мг/дл) [125]. Помимо контроля уровня фосфата и FGF-23, цитрат железа может оказывать положительное влияние на анемию, связанную с ХБП, за счет увеличения гемоглобина, ферритина и насыщения трансферрина [126]. Как показано C. Francis и соавт., цитрат железа не только снижает уровень FGF-23 и фосфата, но также улучшает почечную и сердечную функцию на модели мышей с прогрессирующей ХБП [126].

В нашем исследовании [106] группа пациентов с ХБП 5D, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень сывороточного фосфора (0,9–1,45 ммоль/л), по сравнению с подобранной группой пациентов с нескорректированной гиперфосфатемией ($> 1,45$ ммоль/л), продемонстрировала более низкий уровень FGF-23 и ПТГ в сыворотке крови ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) в основном у тех пациентов, которые принимали некальциевые фосфатсвязывающие препараты (севеламера гидрохлорид) для коррекции гиперфосфатемии.

Никотинамид (ниацин, витамин B₃) снижает абсорбцию фосфатов с пищей, подавляя экспрессию кишечного транспортера фосфата NaPi-2b [128, 129]. Несколько клинических исследований показали, что лечение никотинамидом в течение 8–12 нед. эффективно снижает уровень фосфата в сыворотке крови на 12–34% у пациентов с ТПН, находящихся на диализе [130–134]. Помимо снижения уровня фосфатов, Rao и соавт. продемонстрировали эффект никотинамида на снижение уровня FGF-23 в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Лечение никотинамидом в течение 24 нед.

снизило уровень FGF-23 в сыворотке на 11% у пациентов с ХБП 2/3БВ стадии (рСКФ 30–74 мл/мин/1,73 м²) [10].

Экспериментальные исследования показали, что увеличение экспрессии Klotho сопровождалось снижением протеинурии и значительным снижением ангиотензина II у мышей с гипертоническим хроническим гломерулонефритом [135, 136]. В то же время было установлено, что, инициируя окислительный стресс, ангиотензин II и альдостерон могут снизить экспрессию Klotho в почках крысы даже при минимальных концентрациях, в то время как инфузия экзогенного sKlotho способствовала инверсии почечного повреждения, вызванного ангиотензином II [136].

В клиническом исследовании пациенты с артериальной гипертензией с ХБП 1–3Б стадий [108, 137], у которых целевое артериальное давление достигалось преимущественно с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II, продемонстрировали самые высокие уровни белка Klotho в сыворотке крови по сравнению с теми, кто принимал препараты другой группы или не достигли целевого уровня артериального давления ($p = 0,008$, $p = 0,025$).

Ряд исследований показал, что гипоксия, связанная с анемией, является независимым фактором снижения продукции белка sKlotho при прогрессировании ХБП [8, 138]. Наше исследование выявило замедление снижения уровня сывороточного белка sKlotho у пациентов с ХБП и анемией, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина с помощью эпоэтина и железа и, как следствие, устранить гипоксию жизненно важных органов, в том числе почек [138].

W.L. Lau и соавт. [139] протестировали два агониста рецептора витамина D (VDRA) на модели хронического заболевания почек у мышей, где фосфатная нагрузка с пищей вызывала кальцификацию медиального слоя аорты. Мышам вводили кальцитриол или парикальцитол внутривентрально три раза в неделю в течение трех недель. Терапия VDRA была связана с повышением уровней Klotho в сыворотке и моче, повышенной фосфатурией, коррекцией гиперфосфатемии и снижением уровня FGF-23 в сыворотке, а также с увеличением экспрессии фактора, препятствующего кальцификации, остеопонтина, в медиальных клетках аорты. Парикальцитол стимулировал секрецию остеопонтина клетками гладких мышц сосудов мышцы в культуре. Таким образом, активность Klotho и остеопонтина повышалась при терапии VDRA при хроническом заболевании почек, независимо от изменений уровней гормона паращитовидной железы и кальция в сыворотке крови.

Таким образом, поддержание целевых уровней фосфора и кальция в сыворотке крови может быть фактором, который подавляет чрезмерную продукцию FGF-23 и снижает риск эктопической минерализации и FGF-23-зависимой ГЛЖ на стадиях 3Б–4 ХБП.

Хотя использование антител против склеростина улучшает плотность костей и снижает риск переломов при остеопорозе [140], появились данные, указывающие на то, что такое лечение может повышать риск сердеч-

но-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным остеопорозом и ХБП.

Заключение

Понимание роли биомаркеров МКН при ХБП, включая новые факторы (Klotho, FGF-23 и склеростин), в генезе ССЗ важно для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на снижение этих заболеваний и смертности.

Было показано, что МКН при ХБП начинаются на ранней стадии (2–3А) с повышения в сыворотке крови уровней FGF-23 и склеростина и снижения уровня Klotho. Клиническим проявлением этих ранних изменений может быть повышенная суточная экскреция фосфора. Важно, что на этом этапе уже повышается риск ССЗ, хотя уровни сывороточного фосфора и ПТГ обычно еще остаются в норме.

Накопленные данные позволяют предположить, что соотношение FGF-23/Klotho/склеростин является одним из ранних маркеров прогрессирования ХБП, нарушений минерального обмена и прогнозирования риска ССО. Сосудистая кальцификация, ремоделирование сердца и повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от сывороточного уровня фосфора и ПТГ сопровождают изменения сывороточного соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин по мере прогрессирования ХБП.

Ишемия, окислительный стресс, повышение уровня ангиотензина II способствуют снижению экспрессии почечного Klotho. Эти изменения требуют тщательной коррекции для поддержания продукции Klotho как мощного кардиоренопротективного фактора.

Предварительные данные о положительном влиянии лечения артериальной гипертензии и анемии на поддержание продукции белка sKlotho, а также возможности подавления гиперпродукции FGF-23 при коррекции гиперфосфатемии демонстрируют необходимость индивидуального подхода к выбору кардиоренопротективной терапии. Анализ изменений биомаркеров МКН на ранних стадиях ХБП, в том числе оцениваемых по степени нарушения соотношения морфогенетических белков (FGF-23/sKlotho) и дисфункции склеростина, открывает перспективы для исследования нового аспекта кардиоренопротективной стратегии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1296–1305.
- Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258–1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368
- Gargiulo R., Suhail F., Lerma E. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis. Mon.* 2015;61:403–413. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.07.005
- Waziri B., Duarte R., Naicker S. Chronic kidney disease — mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2019;12:263–276. DOI: 10.2147/IJNRD.S191156
- De Albuquerque Suassuna P.G., Sanders-Pinheiro H., De Paula R.B. Uremic cardiomyopathy: a new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle. *Front. Med.* 2018;5:206. DOI: 10.3389/fmed.2018.00206
- Rempis A., Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: Beyond coronary disease. *Semin. Dial.* 2008;21:319–325. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00457.x
- Rroji M., Figurek A., Spasovski G. Should we consider the cardiovascular system while evaluating CKD-MBD? *Toxins*. 2020;12(3):140. DOI: 10.3390/toxins12030140
- Milovanova L.Y., Fomin V.V., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Mukhin N.A., Milovanova S.Y., Taranova M.V. et al. Disorders in the System of Mineral and Bone Metabolism Regulators — FGF-23, Klotho and Sclerostin — in Chronic Kidney Disease: Clinical Significance and Possibilities for Correction. DOI: 10.5772/intechopen.69298
- D'Marco L., Bellasi A., Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: State of current research and clinical applicability. *Dis. Markers*. 2015. DOI: 10.1155/2015/586569.
- Vogt I., Haefliger D., Leifheit-Nestler M. FGF-23 and Phosphate — Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):647. DOI: 10.3390/toxins11110647
- Jono S., McKee M.D., Murray C.E., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K. et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 2000;87:10–17. DOI: 10.1161/01.RES.87.7.e10
- Paloian N.J., Giachelli C.M. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014;307:891–900. DOI: 10.1152/ajprenal.00163.2014
- Giachelli C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75:890–897. DOI: 10.1038/ki.2008.644
- Taniguchi M., Fukagawa M., Fujii N., Hamano T., Shoji T., Yokoyama K. et al. Committee of renal data registry of the Japanese society for dialysis therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther. Apher. Dial.* 2013;17:221–228. DOI: 10.1111/1744-9987.12030
- Rroji M., Seferi S., Cafka M., Petrela E., Likaj E., Barbullushi M. et al. Is residual renal function and better phosphate control in peritoneal dialysis an answer for the lower prevalence of valve calcification compared to hemodialysis patients? *Int. Urol. Nephrol.* 2014;46:175–182. DOI: 10.1007/s11255-013-0438-7
- Fujii H., Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017;21:53–63. DOI: 10.1007/s10157-016-1363-8
- Adeney K.L., Siscovick D.S., Ix J.H., Seliger S.L., Shlipak M.G., Jenny N.S., Kestenbaum B.R. Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20:381–387. DOI: 10.1681/ASN.2008040349
- Shigematsu T., Kono T., Satoh K., Yokoyama K., Yoshida T., Hosoia T., Shirai K. Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:iii86–iii89. DOI: 10.1093/ndt/gfg1022
- Shroff R.C., McNair R., Skepper J.N., Figg N., Schurgers L.J., Deanfield J. et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:103–112. DOI: 10.1681/ASN.2009060640
- Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphate and left ventricular hypertrophy in young adults: the coronary artery risk development in young adults study. *Kidney Blood Press. Res.* 2009;32:37–44. DOI: 10.1159/000203348
- Yamamoto K.T., Robinson-Cohen C., De Oliveira M.C., Kostina A., Nettleton J.A., Ix J.H. et al. Dietary Phosphorus is Associated with Greater Left Ventricular Mass. *Kidney Int.* 2013;83:707–714. DOI: 10.1038/ki.2012.303
- Chue C.D., Edwards N.C., Moody W.E., Steeds R.P., Townend J.N., Ferro C.J. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98:219–224. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300570
- Zou J., Yu Y., Wu P., Lin F., Yao Y., Xie Y., Jiang G. Serum phosphorus is related to left ventricular remodeling independent of renal function in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2016;221:134–140. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.181
- Grabner A., Amaral A.P., Schramm K., Singh S., Sloan A., Yanucil C. et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4

- causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22:1020–1032. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.002
25. Amann K., Breitbach M., Ritz E., Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998;9:1018–1022.
26. Amann K., Törnig J., Kugel B., Gross M.L., Tyralla K., El-Shakmak A. et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00864.x
27. Wang S., Qin L., Wu T., Deng B., Sun Y., Hu D. et al. Elevated cardiac markers in chronic kidney disease as a consequence of hyperphosphatemia-induced cardiac myocyte injury. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2043–2053. DOI: 10.12659/msm.890909
28. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B., Rus-Machan J., Kienreich K., Verhyen N. et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2014;63:20–31. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.08.016
29. Bogin E., Massry S.G., Harary I. Effect of parathyroid-hormone on rat heart cells. *J. Clin. Investig.* 1981;67:1215–1227. DOI: 10.1172/JCI110137
30. Silver J., Rodriguez M., Slatopolsky E. FGF-23 and PTH — Double agents at the heart of CKD. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2012;27:1715–1720. DOI: 10.1093/ndt/gfs050
31. Coratelli P., Buongiorno E., Petrarulo F., Corciulo R., Giannattasio M., Passavanti G., Antonelli G. Pathogenetic aspects of uremic cardiomyopathy. *Miner. Electrolyte Metab.* 1989;15:246–253.
32. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003;24:2054–2060. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.010
33. Jorde R., Sundsfjord J., Haug E., Bona K.H. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension.* 2000;35:1154–1159. DOI: 10.1161/01.HYP.35.5.1154
34. Jorde R., Svarthberg J., Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J. Hypertens.* 2005;23:1639–1644. DOI: 10.1097/01.hjh.0000179764.40701.36
35. Zhang Y., Zhang D.Z. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2018;482:40–45. DOI: 10.1016/j.cca.2018.03.028
36. Schlüter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc. Res.* 1998;37:34–41. DOI: 10.1016/S0008-6363(97)00194-6
37. Jorde R., Svarthberg J., Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J. Hypertens.* 2005;23:1639–1644. DOI: 10.1097/01.hjh.0000179764.40701.36
38. Noce A., Canale M.P., Capria A., Rovella V., Tesaro M., Splendiani G. et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in nondiabetic Caucasian hemodialysis patients. *Aging.* 2015;7:269–279. DOI: 10.18632/aging.100740
39. Drüeke T., Fauchet M., Fleury J., Lesourd P., Toure Y., Le Pailleur C. et al. Effect of parathyroidectomy on left-ventricular function in haemodialysis patients. *Lancet.* 1980;1:112–114. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)90602-9
40. Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A., Bushinsky D.A., Borow K.M. Parathyroid hormone and myocardial performance in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1991;18:320–325. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)80090-4
41. Pascale A.V., Inelli R., Giannotti R., Visco V., Fabbriatore D., Matula I. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and cardiovascular risk: The good, the bad and the ugly. *J. Cardiovasc. Med.* 2018;19:62–66. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000614
42. Duque E.J., Elias R.M., Moyses R.M.A. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins (Basel).* 2020;12(3):189. DOI:10.3390/toxins12030189.
43. Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V., Reutelingsperger C., Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: An update. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2016;31:31–39. DOI: 10.1093/ndt/gfv111
44. Vimalaswaran K.S., Cavadinio A., Berry D.J., Jorde R., Dieffenbach A.K., Lu C. et al. Association of Vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: A mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:719–729. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70113-5
45. Jiang W.L., Gu H.B., Zhang Y.F., Xia Q.Q., Qi J., Chen J.C. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Cardiol.* 2016;39:56–61. DOI: 10.1002/clc.22473
46. Mann M.C., Hobbs A.J., Hemmelgarn B.R., Roberts D.J., Ahmed S.B., Rabi D.M. Effect of oral Vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin. Kidney. J.* 2015;8:41–48. DOI: 10.1093/cjk/sfu122
47. Kumar V., Yadav A.K., Singhal M., Kumar V., Lal A., Banerjee D. et al. Vascular function and cholecalciferol supplementation in CKD: A self-controlled case series. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;180:19–22. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.01.001
48. Chitalia N., Ismail T., Tooth L., Boa F., Hampson G., Goldsmith D. et al. Impact of Vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS ONE.* 2014;9:e91363. DOI: 10.1371/journal.pone.0091363
49. Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with Vitamin D in chronic kidney disease: A metaanalysis. *BMC Nephrol.* 2018;19:247. DOI: 10.1186/s12882-018-1042-y.
50. Chen S., Law C.S., Grigsby C.L., Olsen K., Hong T.T., Zhang Y. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the Vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011;124:1838–1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680
51. Weishaar R.E., Simpson R.U. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J. Clin. Investig.* 1987;79:1706–1712. DOI: 10.1172/JCI113010.
52. Bae S., Yalamarti B., Ke Q., Choudhury S., Yu H., Karumanchi S.A. et al. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats. *Cardiovasc. Res.* 2011;91:632–639. DOI: 10.1093/cvr/cvr133
53. Wang A.Y., Fang F., Chan J., Wen Y.Y., Qing S., Chan I.H. et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD — The OPERA trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:175–186. DOI: 10.1681/ASN.2013010103
54. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., Chang Y., Wenger J., Tamez H. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:674–684. DOI: 10.1001/jama.2012.120
55. Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Ciałkowska-Rysz A., Olszewski R., Rysz J. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and *Dialysis Patients Nutrients.* 2018;10(6):709. DOI: 10.3390/nu10060709
56. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005;68:1973–1981. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x
57. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Investig.* 2002;110:229–238. DOI: 10.1172/JCI0215219.
58. Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell Biochem.* 2003;88:327–331. DOI: 10.1002/jcb.10343
59. Xiang W., Kong J., Chen S., Cao L.P., Qiao G., Zheng W. et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: Role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005;288:E125–E132. DOI: 10.1152/ajpendo.00224.2004
60. Shimada T., Yamazaki Y., Takahashi M., Hasegawa H., Urakawa I., Oshima T. et al. Vitamin D receptor-independent FGF-23 actions in regulating phosphate and Vitamin D metabolism. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2005;289:1088–1095. DOI: 10.1152/ajprenal.00474.2004
61. Grabner A., Faul C. The Role of FGF-23 and Klotho in uremic cardiomyopathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016;25:314–324. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000231.
62. Gao S., Xu J., Zhang S., Jin J. Meta-Analysis of the association between fibroblast growth factor 23 and mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2019;47:24–30. DOI: 10.1159/000496220
63. Isakova T., Cai X., Lee J., Xie D., Wang X., Mehta R. et al. Longitudinal FGF-23 trajectories and mortality in patients with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29:579–590. DOI: 10.1681/ASN.2017070772
64. Silva A.P., Mendes F., Carias E., Goncalves R.B., Fragoso A., Dias C. et al. Plasmatic Klotho and FGF-23 levels as biomarkers of CKD-associated cardiac disease in type 2 diabetic patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1536. DOI: 10.3390/ijms20071536
65. Faul C., Amaral A.P., Oskoui B., Hu M.C., Sloan A., Isakova T. et al. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Investig.* 2011;121:4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122
66. Han X., Cai C., Xiao Z., Quarles L.D. FGF-23 induced left ventricular hypertrophy mediated by FGFR4 signaling in the myocardium is attenuated by soluble Klotho in mice. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;21:66–74. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.11.149

67. Faul C., Ansel P. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Investig.* 2011;121(11):4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122
68. Dai B., David V., Martin A., Huang J., Li H., Jiao Y. et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF-23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS ONE*. 2012;7:e44161. DOI: 10.1371/journal.pone.0044161
69. Matsui I., Oka T., Kusunoki Y., Mori D., Hashimoto N., Matsumoto A. et al. Cardiac hypertrophy elevates serum levels of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2018;94:60–71. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.018
70. Yeung S.M.H., Binnenmars S.H., Gant C.M., Navis G., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality in patients with type 2 diabetes and normal or mildly impaired kidney function. *Diabetes Care*. 2019;42:2151–2153. DOI: 10.2337/dc19-0528
71. Nielsen T.L., Plesner L.L., Warming P.E., Mortensen O.H., Iversen K.K., Heaf J.G. FGF-23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophy and reduced ejection fraction. *Nefrologia*. 2019;39:258–268. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.10.007
72. Gruson D., Ferracin B., Ahn S.S., Rousseau M.F. Comparison of fibroblast growth factor 23, soluble ST2 and Galectin-3 for prognostication of cardiovascular death in heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* 2015;189:185–187. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.074
73. Milovanova L.Y., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Y., Kiyakbaev G.G., Milovanov Y.S., Taranova M.V. et al. Associations of fibroblast growth factor 23, soluble Klotho, troponin I in CKD patients. *Int. Res. J.* 2016;9(51):65–69. DOI: 10.18454/IRJ.2016.51.074
74. Mirza M.A.I., Hansen T., Johansson L., Ahlström H., Larsson A., Lind L., Larsson T.E. Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(10):3125–3131. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp205>
75. Coen G., Ballanti P., Silvestrini G., Mantella D., Manni M., Di Giulio S. et al. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla-protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients. *Virchows Archiv.* 2009;454:263–271. DOI: 10.1007/s00428-008-0724-4
76. Fliser D., Kollerits B., Neyer U., Ankerst D.P., Lhotta K., Lingenhel A. et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease. The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18(9):2601–2608. DOI: 10.1681/ASN.2006080936
77. Grabner A., Schramm K., Silswal N., Hendrix M., Yanucil C., Czaya B. et al. FGF-23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci. Rep.* 2017;16:1993. DOI: 10.1038/s41598-017-02068-6
78. Leifheit-Nestle M., Grabner A., Hermann L., Richter B., Schmitz K., Fischer D.C., Yanucil C., Faul C., Haffner D. Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF-23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2017;32:1493–1503. DOI: 10.1093/ndt/gfw454
79. Kuczera P., Adamczak M., Wiecek A. Fibroblast growth factor-23 — A potential uremic toxin. *Toxins (Basel)*. 2016;8(12):369. DOI: 10.3390/toxins8120369
80. Neyra J.A., Hu M.C. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41–49. DOI: 10.1016/j.bone.2017.01.017
81. Hu M.C., Shiizaki K., Kuro-o M., Moe O.W. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* 2013;75:503–533. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
82. Kuro-o M. Klotho and chronic kidney disease — Whats new? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2009;24(6):1705–1708. DOI: 10.1093/ndt/gfp069
83. Xie J., Cha S.K., An S.W., Kuro O.M., Birnbaumer L., Huang C.L. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat. Commun.* 2012;3:1238. DOI: 10.1038/ncomms2240
84. Xie J., Yoon J., An S.W., Kuro-o M., Huang C.L. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:1150–1160. DOI: 10.1681/ASN.2014040325
85. Liu Q., Zhu L.J., Waaga-Gasser A.M., Ding Y., Cao M., Jadhav S.J. et al. The axis of local cardiac endogenous Klotho-TGF- β 1-Wnt signaling mediates cardiac fibrosis in human. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;136:113–124. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.004
86. Seifert M.E., De Las Fuentes L., Ginsberg C., Ginsberg C., Rothstein M., Dietzen D.J. et al. Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2014;39:392–399. DOI: 10.1159/000362251
87. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakos P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P. et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;11:217. DOI: 10.1186/s12882-019-1391-1
88. Kim H.J., Kang E., Oh Y.K., Kim Y.H., Han S.H., Yoo T.H. et al. The association between soluble klotho and cardiovascular parameters in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD study. *BMC Nephrol.* 2018;5:51. DOI: 10.1186/s12882-018-0851-3
89. Li F., Yao Q., Ao L., Cleveland J.C. Jr., Dong N., Fullerton D.A., Meng X. Klotho suppresses high phosphate-induced osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells through inhibition of Sox9. *J. Mol. Med.* 2017;95:739–751. DOI: 10.1007/s00109-017-1527-3
90. Hu M.C., Shi M., Gillings N., Flores B., Takahashi M., Kuro-O. M., Moe O.W. Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2017;91:1104–1114. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.034
91. Lu X., Hu M.C. Klotho/FGF-23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis.* 2017;3:15–23. DOI: 10.1159/000452880
92. Claes K.J., Viaene L., Heye S., Meijers B., d'Haese P., Evenepoel P. Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(8):3221–3228. DOI: 10.1210/jc.2013-1521
93. Brandenburg V.M., Kramann R., Koos R., Krüger T., Schurgers L., Mühlenbruch G. et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2013;14:219. DOI: 10.1186/1471-2369-14-219
94. Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C., Yu C., Hayes T., Skonier J.E. et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003;22:6267–6276. DOI: 10.1093/emboj/cdg599
95. Brunkow M.E., Gardner J.C., Van Ness J., Paepers B.W., Kovacevich B.R., Proll S. et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot containing protein. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68:577–589. DOI: 10.1086/318811
96. Balemans W., Ebeling M., Patel N., Van Hul E., Olson P., Dioszegi M. et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum. Mol. Genet.* 2001;10:537–543. DOI: 10.1093/hmg/10.5.537
97. Hsu B.-G., Liou H.-H., Lee C.-J., Chen Y.-C., Ho G.-J., Lee M.-C. Serum sclerostin as an independent marker of peripheral arterial stiffness in renal transplantation recipients: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3300. DOI: 10.1097/MD.0000000000003300
98. Brandenburg V.M., Floege J. A dynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;3:135–147. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn040
99. Register T.C., Hruska K.A., Divers J., Bowden D.W., Palmer N.D., Carr J.J. et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American Diabetes Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(1):315–321. DOI: 10.1210/jc.2013-3168
100. Kanbay M., Solak Y., Siritopol D., Aslan G., Afsar B., Yazici D., Covic A. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48:2029–2042. DOI: 10.1007/s11255-016-1387-8
101. Kanbay M., Siritopol D., Saglam M., Kurt Y.G., Gok M., Cetinkay H. et al. Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:E1854–E1861. DOI: 10.1210/jc.2014-2042
102. Drechsler C., Evenepoel P., Vervloet M.G., Wanner C., Ketteler M., Marx N. et al. NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: Results from the NECOSAD study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2015;30:288–293. DOI: 10.1093/ndt/gfu301
103. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Кудрявцева Д.В., Маркина М.М., Милованова С.Ю., Козловская Л.В. и др. Роль морфогенетических белков FGF-23, Klotho и гликопротеина склеростина в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноза хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):10–16. [Milovanova L.Yu.,

- Milovanov Yu.S., Kudryavtseva D.V., Markina M.M., Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V. et al. Role of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho and the glycoprotein sclerostin in the assessment of the risk of cardiovascular diseases and the prognosis of chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(6):10–16. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201587610-16
104. Monroe D.G., McGee-Lawrence M.E., Oursler M.J., Westendorf J.J. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene*. 2012;492(1):1–18. DOI: 10.1016/j.gene.2011.10.044
105. Moester M.J., Papapoulos S.E., Löwik C.W.G.M., van Bezooijen R.L. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif. Tissue. Int.* 2010;87(2):99–100. DOI: 10.1007/s00223-010-9372-1
106. Мухин Н.А., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Добросмыслов И.А., Милованова Л.Ю. Уровень морфогенетического белка — фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):41–45. [Mukhin N.A., Milovanov Y.S., Kozlovskaya L.V., Dobrosmyslov I.A., Milovanova L.Yu. The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(4):41–45. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688441-45
107. Milovanova L.Y., Fomin V.V., Moiseev S.V. Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020;22(5). DOI: 10.1007/s10157-018-1591-1
108. Milovanova L.Y., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Y., Plotnikova A.A., Fomin V.V., Mukhin N.A., Lebedeva M.V. Influence of traditional cardio-nephroprotective therapy on cardiovascular risk markers (FGF-23, Klotho) in patients with chronic kidney disease. *International Research Journal*. 2016;(38)5:39–41. DOI: 10.18454/IRJ.2227-6017
109. Antonucci D.M., Yamashita T., Portale A.A. Dietary Phosphorus Regulates Serum Fibroblast Growth Factor-23 Concentrations in Healthy Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:3144–3149. DOI: 10.1210/jc.2006-0021
110. Ferrari S.L., Bonjour J., Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:1519–1524. DOI: 10.1210/jc.2004-1039
111. Burnett S.M., Gunawardene S.C., Bringhurst F.R., Jüppner H., Lee H., Finkelstein J.S. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J. Bone Miner. Res.* 2006;21:1187–1196. DOI: 10.1359/jbmr.060507
112. Tsai W., Wu H., Peng Y., Hsu S., Chiu Y., Yang J. et al. Short-term effects of very-low-phosphate and low-phosphate diets on fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14:1475–1483. DOI: 10.2215/CJN.04250419
113. Moe S.M., Chen N.X., Seifert M.F., Sinderson R.M., Duan D., Chen X. et al. A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int.* 2009;75:176–184. DOI: 10.1038/ki.2008.456
114. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A., Jackman L.A., Radcliffe J.S., Trevino L.L. et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6:257–264. DOI: 10.2215/CJN.05040610
115. Scialla J.J., Appel L.J., Wolf M., Yang W., Zhang X., Sozio S.M. et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort study. *J. Ren Nutr.* 2012;22:37–388. DOI: 10.1053/j.jrn.2012.01.026
116. Shinaberger C.S., Greenland S., Kopple J.D., Van Wyck D., Mehrotra R., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:1511–1518. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26665
117. Di Iorio B., Di Micco L., Torraca S., Sirico M.L., Russo L., Pota A. et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF-23 levels: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:581–587. DOI: 10.2215/CJN.07640711
118. Oliveira R.B., Cancela A.L., Gracioli F.G., Dos Reis L.M., Draibe S.A., Cuppari L. et al. Early control of PTH and FGF-23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:286–291. DOI: 10.2215/CJN.05420709
119. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S., Kestenbaum B., Kettler M., Spiegel D.M. et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23:1407–1415. DOI: 10.1681/ASN.2012030223
120. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11:232–244. DOI: 10.2215/CJN.06800615
121. Yokoyama K., Hirakata H., Akiba T., Fukagawa M., Nakayama M., Sawada K. et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;9:543–552. DOI: 10.2215/CJN.05170513
122. Gonzalez-Parra E., Gonzalez-Casas M.L., Galán A., Martinez-Caleiro A., Navas V., Rodriguez M., Ortiz A. Lanthanum carbonate reduces FGF-23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2567–2571. DOI: 10.1093/ndt/gfr144
123. Isakova T., Barchi-Chung A., Enfield G., Smith K., Vargas G., Houston J. et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF-23 levels in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8:1009–1018. DOI: 10.2215/CJN.09250912
124. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P., Mendelssohn D.C., Chatterley T., Dorgan M. et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268–1277. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
125. Block G.A., Pergola P.E., Fishbane S., Martins J.G., LeWinter R.D., Uhlig K. et al. Effect of ferric citrate on serum phosphate and fibroblast growth factor 23 among patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease: path analyses. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018;34:1115–1124. DOI: 10.1093/ndt/gfy318
126. Block G.A., Block M.S., Smits G., Mehta R., Isakova T., Wolf M., Chertow G.M. A Pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30:1495–1504. DOI: 10.1681/ASN.2018101016
127. Francis C., Courbon G., Gerber C., Neuburg S., Wang X., Dusold C. et al. Ferric citrate reduces fibroblast growth factor 23 levels and improves renal and cardiac function in a mouse model of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.026
128. Katai K., Tanaka H., Tatsumi S., Fukunaga Y., Genjida K., Morita K. et al. Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14:1195–1201. DOI: 10.1093/ndt/14.5.1195
129. Eto N., Miyata Y., Ohno H., Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:1378–1384. DOI: 10.1093/ndt/gfh781
130. Young D.O., Cheng S.C., Delmez J.A., Coyne D.W. The effect of oral niacinamide on plasma phosphorus levels in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2009;29:562–567.
131. Shabbazian H., Zafar Mohtashami A., Ghorbani A., Ghorbani A., Abbaspour M.R., Belladi Musavi S.S., Musavi B. Oral nicotinamide reduces serum phosphorus, increases HDL, and induces thrombocytopenia in hemodialysis patients: a double-blind randomized clinical trial. *Nefrologia. (Engl. Ed)* 2011;31:58–65
132. Vasantha J., Soundararajan P., Vanitharani N., Kannan G., Thenarasu P., Neenu G., Reddy C.U. Safety and efficacy of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Indian J. Nephrol.* 2011;21:245. DOI: 10.4103/0971-4065.83735
133. Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T., Fukuwatari T., Shibata K., Shimada N. et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;65:1099–1104. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00482.x
134. Cheng S.C., Young D.O., Huang Y., Delmez J.A., Coyne D.W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3:1131–1138. DOI: 10.2215/CJN.04211007
135. Maltese G., Karalliedde J. The putative role of the antiaging protein Klotho in cardiovascular and renal disease. *Int. Hypertens.* 2012;12. DOI: 10.1155/2012/757469
136. Yoon H.E., Ghee J.Y., Piao S., Song J.-H., Han D.H., Kim S. et al. Angiotensin II blockage upregulates the expression of Klotho,

- the anti-ageing gene., in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:800–813. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq537>
137. Милованова Л.Ю., Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Киякбаев Г.Г., Рогова И.В., Лебедева М.В. Снижение сывороточного уровня морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016;71(4):288–296. [Milovanova L.Y., Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanov Yu.S., Kiyakbaev G.G., Rogova I.V., Lebedeva M.V. Decreased serum levels of Klotho protein in CKD patients: clinical importance. *Annals of the Russian Academy of Medical Science.* 2016;71(4):288–296. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn581
 138. Милованов Ю.С., Мухин Н.А., Козловская Л.В. Влияние коррекции анемии на продукцию циркулирующей формы морфогенетического белка α -Klotho у больных с 3Б-4 стадиями хронической болезни почек: новое направление кардио-нефропротекции. *Терапевтический архив.* 2016;88(6):21–25. [Milovanov Yu.S., Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V. Impact of anemia correction on the production of the circulating morphogenetic protein α -Klotho in patients with Stages 3B–4 chronic kidney disease: A new direction of cardioneuroprotection. *Ter. Arkh.* 2016;88(6):21–25. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688621-25
 139. Lau W.L., Leaf E.M., Hu M.C., Takeno M.M., Kuro-o M., Moe O.W., Giachelli C.M. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82(12):1261–1270. DOI: 10.1038/ki.2012.322
 140. McClung M.R. Sclerostin antibodies in osteoporosis: Latest evidence and therapeutic potential. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2017;9:263–270. DOI: 10.1177/1759720X17726744

Поступила 17.03.2021

Информация об авторахМилованова Л.Ю. (Milovanova L.Yu.), <http://orcid.org/0000-0002-5599-0350>Бекетов В.Д. (Beketov V.D.), <http://orcid.org/0000-0002-6377-0630>Милованова С.Ю. (Milovanova S.Yu.), <http://orcid.org/0000-0002-2687-6161>Таранова М.В. (Taranova M.V.), <http://orcid.org/0000-0002-7363-6195>Пасечник А.И. (Pasechnik A.I.), <http://orcid.org/0000-0002-7544-3696>

Санталова Г.В., Лебедев П.А., Гаранин А.А., Кузин М.Э.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, 443099, Самара, Россия

В обзоре отражены современные данные об эпидемиологии острой ревматической лихорадки и хронической ревматической болезни сердца в России и мире в настоящее время, а также динамика распространенности данных заболеваний на протяжении последних десятилетий. Большое внимание уделено вопросам современной диагностики этих состояний физикальными, лабораторными и инструментальными методами. Фокус сделан на критериях Джонса в диагностике острой ревматической лихорадки в соответствии с их пересмотром экспертами American Heart Association в 2015 г. Принимая во внимание тот факт, что поражение клапанного аппарата сердца при острой ревматической лихорадке является основным инвалидизирующим исходом кардита на современном этапе, особое место в статье отводится обсуждению эхокардиографических критериев вальвулита. Также приводятся рекомендации Международного экспертного совета World Heart Federation, направленные на выявление хронической ревматической болезни сердца у пациентов без диагностированной острой ревматической лихорадки в анамнезе методом ультразвуковой визуализации. Представлены критерии патологической аортальной и митральной регургитации. Авторы полагают, что экстраполяция современных принципов ультразвуковой диагностики хронической ревматической болезни сердца в России и применение их в качестве скрининговых программ у молодых людей и подростков будет способствовать раннему ее выявлению и своевременному отбору пациентов на вторичную профилактику бензатина бензилпенициллином.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка; хроническая ревматическая болезнь сердца; эхокардиография; критерии Джонса; митральная регургитация; аортальная регургитация.

Для цитирования: Санталова Г.В., Лебедев П.А., Гаранин А.А., Кузин М.Э. Проблемы диагностики хронической ревматической болезни сердца на современном этапе. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):259–265.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-259-265>

Для корреспонденции: Гаранин Андрей Александрович — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии; e-mail: sameagle@yandex.ru

Santalova G.V., Lebedev P.A., Garanin A.A., Kuzin M.E.

PROBLEMS OF CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE DIAGNOSIS AT THE PRESENT STAGE

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 443099, Samara, Russia

The review reflects modern data on the epidemiology of acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease in Russia and the world at present, as well as the dynamics of the prevalence of these diseases over the past decades. Much attention is paid to the issues of modern diagnostics of these conditions by physical, laboratory and instrumental methods. The focus is on the Jones criteria in the diagnosis of acute rheumatic fever in accordance with their revision by the American Heart Association experts in 2015. Taking into account the fact that damage to the valvular apparatus of the heart in acute rheumatic fever is the main disabling outcome of carditis at the present stage, a special place in the article is devoted to the discussion of echocardiographic criteria for valvulitis. The recommendations of the International Expert Council of the World Heart Federation aimed at detecting chronic rheumatic heart disease in patients without a history of acute rheumatic fever diagnosed by ultrasound imaging are also given. Criteria for pathological aortic and mitral regurgitation are presented. The authors believe that extrapolation of modern principles of ultrasound diagnostics of chronic rheumatic heart disease in Russia and their use as screening programs in young people and adolescents will contribute to its early detection and timely selection of patients for secondary prevention of benzathine with benzylpenicillin.

Key words: acute rheumatic fever; chronic rheumatic heart disease; echocardiography; Jones criteria; mitral regurgitation; aortic regurgitation.

For citation: Santalova G.V., Lebedev P.A., Garanin A.A., Kuzin M.E. Problems of chronic rheumatic heart disease diagnosis at the present stage. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):259–265. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-259-265>

For correspondence: Andrey A. Garanin — MD, PhD, assistant of the Department of Propaedeutic Therapy; e-mail: sameagle@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.03.2021

Ревматическая лихорадка — аутоиммунное заболевание, ассоциированное с острым фарингитом, вызванным бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА); у предрасположенных лиц протекает с возможностью поражения клапанов сердца (вальвулит). Морфологическая сущность болезни связана с поражением коллагена и основного вещества соединительной ткани сердца,

преимущественно клапанных структур сердца, поэтому ревматическая лихорадка классифицируется как заболевание соединительной ткани. Несмотря на то что распространенность острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) в последние десятилетия имеет тенденцию к снижению, проблема этих заболеваний в детском возрасте остается

одной из наиболее актуальных. В связи с патоморфозом заболевания (цикл формирования и рубцевания гранулем сократился с 5–6 до 3–4 мес.), уменьшилась активность системного воспаления, в значительной степени утрачен ранее присущий ОРЛ выраженный экссудативный характер вальвулита [1], классические клинические проявления ОРЛ наблюдаются реже и менее ярко манифестируют, что привело к большему распространению маломанифестных форм заболевания [2, 3]. Сложность распознавания ОРЛ способствует гиподиагностике, отсутствию адекватной терапии и последующего превентивного лечения в виде регулярного круглогодичного введения препаратов пенициллина продленного действия. В последующие десятилетия субклиническое прогрессирование вальвулита способно приводить к формированию пороков сердца, которые являются морфологическим субстратом перегрузки миокарда с развитием сердечной недостаточности, тромбогенных аритмий — фибрилляции и трепетания предсердий. Увеличивается риск возникновения инфекционного эндокардита. Эффективное лечение данных осложнений требует протезирования или пластики клапанов левого желудочка с последующей пожизненной антикоагулянтной терапией.

Настораживает то, что количество ежегодно выявляемых больных с последствиями ОРЛ/ХРБС во всем мире в значительной степени превалирует над числом новых случаев ОРЛ и колеблется от 15,6 до 19,6 млн. Ежегодная летальность в мире от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона — 3,3% [4]. В связи с этим цель нашего обзора — обратить внимание педиатров, ревматологов и кардиологов на необходимости раннего выявления вальвулита (кардита) в общей популяции детей 6–17 лет для своевременной диагностики ХРБС.

Эпидемиология ОРЛ и ХРБС в Российской Федерации

ОРЛ чаще встречается у детей и подростков (от 5 до 15 лет) [5], составляя 1–15,2 случая на 100 тысяч населения в разных странах мира. По данным отдельных авторов, пик заболеваемости приходится на возраст 9 лет, что объясняется препубертатной перестройкой организма ребенка в данном возрасте и усилением процессов дезадаптации [3].

По данным статистических материалов МЗ РФ за период с 2009 по 2016 г., заболеваемость ОРЛ составила 2 на 100 000 населения со средним ежегодным приростом на 2,5%, а распространенность ОРЛ — 3 на 100 000 населения с достоверным уменьшением на 29,2% [6]. Абсолютное количество случаев ОРЛ за этот период 2800 в среднем в год. В России первичная заболеваемость ОРЛ в 2014 г. составила 1,8 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет и 2,7 на 100 000 всего населения. Такой рост заболеваемости может быть следствием многих факторов: выраженного увеличения распространенности стрептококковой инфекции, особенно ревматогенных штаммов БГСА, отсутствия теоретических подходов к прогнозированию постстрептококковых заболеваний, в частности ОРЛ [7].

В предшествующем десятилетии в России первичная заболеваемость ревматизмом составляла 3 на 100 000 населения, а частота впервые выявленных ревматических пороков — 6,5 на 100 000 населения. Распространенность последних среди детей и подростков 0,5 и 1,3 на 1000 соответственно [8, 9].

Для ХРБС заболеваемость за период 2009–2016 гг. составила 9,7 на 100 000 населения с небольшим среднегодовым приростом на 1,1%, а распространенность — 183,1 на 100 000 со среднегодовым уменьшением на 2%, абсолютный среднегодовой параметр — 268 299 пациентов. Среднепогодные показатели распространенности в целом по стране были в 16 раз выше показателей заболеваемости ревматизмом (186,0 и 11,6 на 100 000 населения соответственно) [10]. Согласно международным экспертным данным, популяция относится к умеренно высокому риску, если ОРЛ выявляется с частотой более 2 случаев на 100 000 детей школьного возраста ежегодно или распространенность ХРБС более 100 на 100 000 человек населения в год.

Таким образом, в целом РФ соответствует параметрам стран с умеренной распространенностью ОРЛ и ХРБС. В плане распространенности ХРБС в РФ по данным 2015–2016 гг. следует выделить регионы, в которых этот показатель выше среднероссийского (140,4 на 100 000 взрослого населения): Северокавказский ФО — 202,5, Крымский ФО — 338,6, Уральский ФО — 140,9 Приволжский ФО — 185,9 [10]. Также следует отметить, что новые случаи ХРБС чаще выявляются у взрослых (9,1 на 100 000 в год), чем у детей 0–14 лет (2,0 на 100 000 в год) и детей возраста 15–17 лет (6,9 на 100 000 в год). Объяснить эти различия можно медленным развитием клапанных поражений, усугубляющими их нераспознанными повторными эпизодами ОРЛ, большими компенсаторными возможностями левого желудочка при митральной недостаточности и комбинированных пороках с медленным развитием синдрома хронической сердечной недостаточности, который становится явным к 40–50-летнему возрасту. Смертность от ревматизма в РФ существенно снижается за последнее десятилетие, составляя 1,8 на 100 000 населения, а среди детей 0–17 лет смертность практически не зарегистрирована [6].

Таким образом, в целом распространенность ХРБС остается на достаточно высоком уровне в мире. Эксперты ВОЗ обращают внимание на то, что ревматический порок сердца формируется обычно у детей, подростков и молодых людей, т.е. поражает наиболее перспективную, активную и трудоспособную часть населения, зачастую приводя к инвалидизации и «выключая» эту выборку из социального функционирования (по крайней мере, резко ограничивая ее активность и снижая качество жизни).

Диагностические критерии острой ревматической лихорадки

Необходимым инициирующим фактором ОРЛ является БГСА-фарингит, который встречается у детей гораздо реже, чем вирусный. Частота ОРЛ при БГСА-

фарингите составляет примерно 3%, что объясняется главным образом индивидуальной предрасположенностью. Клинические проявления аутоиммунной воспалительной реакции, которая и представляет собой ОРЛ, возникают через 10–20 дней с момента проявления фарингита. Поэтому доказательство инфицирования БГСА с самой первой редакции критериев Джонса рассматривается как важный диагностический этап.

На сегодняшний день в России используются рекомендуемые American Heart Association (АНА) в 2015 г. диагностические методы [11, 12]:

- выделение из биоматериала ротоглотки культуры БГСА (I, V);
- определение титра антистрептолизина-О (I, V), причем рост титра антител имеет большее значение, чем абсолютное значение однократного анализа;
- определение антител к дезоксирибонуклеазе (I, V);
- быстрое (в течение 30 минут) определение антигена БГСА методом реакции коагуляции (I, V).

Также доступно определение ДНК БГСА методом полимеразной цепной реакции в биоматериале ротоглотки [13].

Современный этап характеризуется сложностью распознавания ОРЛ главным образом потому, что ее специфичные критерии имеют гораздо более редкую манифестацию, чем в прошлом веке, как это блестяще показано в историческом обзоре Н.Н. Кузьминой и соавт. [2]. В таблице представлен перечень критериев ОРЛ в популяциях умеренного/высокого риска, к которым, как показано выше, относится РФ, в соответствии с пересмотром АНА 2015 г. Соответственно, диагноз первичной ОРЛ требует наличия двух больших критериев или одного большого в сочетании с двумя малыми.

Хотя при ОРЛ могут поражаться все структуры сердца, что отражено в термине ревматического кардита, вальвулит имеет исключительное значение и для диагноза, и для прогноза. Специфичные для ОРЛ интерстициальные гранулемы Ашоффа–Талалаева могут локализоваться в перикарде, являясь проявлением фибриноидного перикардита, или в миокарде, подвергаясь обратному развитию без повреждения этих структур, тогда как

Критерии ОРЛ в популяции умеренного/высокого риска

Большие критерии	Малые критерии
Кардит явный и субклинический	Моноартралгия
Полиартрит	Лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$)
Моноартрит	СОЭ ≥ 30 мм/ч и/или СРБ $\geq 3,0$ мг/дл
Полиартралгия	Удлинение интервала <i>PR</i> на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит не является большим критерием)
Хорея	
Кольцевидная эритема и подкожные узелки	

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

связанные с вальвулитом гранулемы обычно приводят к стойким клапанным дефектам [14].

Эти наблюдения хорошо согласуются с клиническим правилом, что не бывает левожелудочковой дисфункции и перикардита при ОРЛ без вальвулита. Кроме того, левожелудочковая дисфункция является больше следствием тяжелой митральной регургитации, вызванной вальвулитом при ОРЛ/ХРБС, а не повреждением миокарда.

Аускультация сердца — единственный метод, применявшийся на протяжении десятилетий в прошлом, является необходимым диагностическим навыком и сегодня, требуя постоянной практики от терапевта, педиатра, ревматолога, кардиолога. Митральная регургитация — наиболее частое проявление вальвулита митрального клапана (МК) — проявляется пансистolicким шумом, связанным с I тоном, с эпицентром в области верхушки сердца, проводящимся в левую подмышечную область. Высокой специфичностью для митрального стеноза (который формируется при повторных атаках вследствие комиссуральных сращений) обладает щелчок открытия МК и следующий за ним низкочастотный шум в сочетании с хлопающим высокочастотным I тоном.

При поражении аортального клапана (АК) появляется протодиастolicкий шум, связанный со II тоном, с эпицентром вдоль левого края грудины, усиливающийся после глубокого выдоха и при наклоне больного вперед [1, 2].

Если наличие диастolicкого шума всегда говорит о клапанной патологии, то с идентификацией систolicких шумов все гораздо сложнее. Врач, который проводит аускультацию у постели пациента с тахикардией, на фоне лихорадки и, возможно, анемии, далеко не всегда в состоянии отличить систolicкий шум функциональный — изгнания в аорту, от шума, присущего митральной регургитации, особенно в отсутствие дилатации левого желудочка, которая обеспечивает смещение эпицентра шума к верхушке.

Электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сопровождающие формирующиеся клапанные повреждения, имеют низкую чувствительность, к тому же ГЛЖ не является ранним признаком поражения миокарда. Частыми, но неспецифическими ЭКГ-проявлениями ОРЛ могут быть миграция водителя ритма, удлинение атриовентрикулярной проводимости I, II степени, нарушения реполяризации желудочков.

Аускультация и фонокардиография, ставшие классическими методами, предоставляющие прямые признаки клапанных поражений, сохраняют свое значение для клинической диагностики. Тем не менее по чувствительности и специфичности большинство критериев, особенно связанные с систolicкими аускультативными и фонокардиографическими феноменами (громкостью I тона, систolicким шумом), намного уступают эхокардиографии (ЭхоКГ). Методы, основанные на аускультации, и методы визуализации клапанных структур объединяет то, что они в значительной степени являются зависимыми от исследователя, требуя значительного опыта.

Патоморфоз ревматического поражения клапанов сердца, особенно заметный в развитых странах и странах с уровнем доходов населения выше среднего, заключается именно в увеличении субклинических вариантов вальвулита. Закреплен термин «субклиническая ХРБС» который характеризует случаи ЭхоКГ-критериев ревматического вальвулита в отсутствие патологических шумов при аускультации. Субклинический кардит, впервые включенный как большой критерий ОРЛ в обсуждаемые рекомендации пересмотра 2015 г., встречается в 17% случаев [15]. Внедрение ЭхоКГ в клиническую практику позволило получить доказательства ее высокой эффективности, недаром современный этап назван «эрой ЭхоКГ», хотя в пересмотре критериев 1992 г. было отмечено, что недостаточно оснований для отнесения ЭхоКГ-параметров вальвулита к большим критериям [16]. С 2015 г. ЭхоКГ стала рассматриваться как обязательное обследование у пациентов с ОРЛ или с подозрением на ОРЛ, по сути являясь главным диагностическим инструментом, используемым для подтверждения диагноза, диагностики и мониторингирования клапанных поражений в ходе ОРЛ, особенно в отношении субклинического кардита [16, 17]. Ниже приведены принципы использования ЭхоКГ по М.Н. Gewitz и соавт. (2015 г.) [11].

ЭхоКГ и доплеровская ЭхоКГ должны проводиться во всех случаях подтвержденной или подозреваемой ОРЛ (I, B*¹).

Целесообразно проводить серии ЭхоКГ/доплеровской ЭхоКГ любому пациенту с диагностированной или подозреваемой ОРЛ даже при отсутствии документированного кардита в этот момент (IIA, C*).

ЭхоКГ/доплеровскую ЭхоКГ необходимо проводить для оценки наличия кардита в отсутствии аускультативных данных, особенно если пациенты принадлежат к популяции среднего и высокого риска ОРЛ (I, B*).

Данные ЭхоКГ, которые не соответствуют кардиту, исключают этот диагноз у пациентов с сердечным шумом, а при обратной ситуации свидетельствуют о ревматическом кардите (I, B*).

Ключевым в распознавании вальвулита, как будет показано ниже, является обнаружение патологической регургитации по данным доплеровской ЭхоКГ. Вальвулит поражает наиболее часто МК, в том числе в комбинации с АК. Изолированное поражение АК встречается редко. При остром вальвулите МК морфологическими критериями являются дилатация кольца МК, удлинение хорд, разрыв хорды с острой митральной недостаточностью, пролапс передней (реже задней) створки, узелковые образования на створках. Эти критерии часто наблюдаются при ОРЛ, подтверждая ее диагноз, но изолированно встречаются редко и не могут быть использованы в отсутствие признаков митральной и аортальной регургитации [16]. Ограничение подвижности створок МК и АК, утолщение их, утолщение хорд МК, кальцинаты — признаки ХРБС, которые могут наблюдаться при рецидивах атак ОРЛ или без них. ХРБС может развиваться по-

сле первого приступа ОРЛ, но чаще — после повторных эпизодов ОРЛ и характеризуется поражением сердечных клапанов в виде краевого фиброза клапанных створок или пороков сердца (стеноз и/или недостаточность). Классическими средовыми факторами риска первичной и повторной ОРЛ признаны бедность, перенаселенность, сокращение доступа к медицинской помощи.

Известно более 100 подтипов БГСА, определяемых структурой поверхностного М-белка [18]. Среди них имеются разновидности эпителиев, придающие ревмато-генные свойства возбудителю за счет имитации миозина и тропонина миокарда, ламинина клапанов сердца и т.д., инициируя аутоиммунное воспаление через механизм антигенной мимикрии. Антитела, выработанные против БГСА В-лимфоцитами, активируют молекулы клеточной адгезии, позволяя активированным TCD⁴-лимфоцитам проникать из кровотока в ткани клапанных структур и миокарда через эндокард с формированием гранулем Ашоффа–Талалаева. Также большое значение имеет повышенная экспрессия хелперов-Th17 [18, 19].

С предрасположенностью к ОРЛ и ХРБС связан полиморфизм целого ряда генов, кодирующих иммунореактивные протеины (фактор некроза опухоли, антагонист рецепторов интерлейкина-1, трансформирующий фактор роста β , цитотоксичный Т-лимфоцитарный протеин-4 и т.д.). Аллели II класса молекул HLA, ответственные за распознавание антигена и его презентацию Т-клеткам, активацию гуморального и клеточного иммунитета DR1-DR7, DR9, также рассматриваются как генетические детерминанты [19]. Несмотря на то что были выявлены кандидаты на иммунные маркеры ОРЛ/ХРБС, например аллоантиген В-лимфоцитов D8/17, определяемый с помощью моноклональных антител, доступных и эффективных тестов для популяционного скрининга до сих пор не предложено [18].

Существенной новизной в рекомендациях АНА 2015 г. является введение критериев диагностики последующих эпизодов ОРЛ, поскольку первый эпизод ОРЛ, независимо от того, сопровождался ли он формированием ХРБС, является фактором риска последующих атак, обусловленных инфицированием БГСА. У пациентов с перенесенной ОРЛ или установленным диагнозом ХРБС при документированном инфицировании БГСА предложено рассматривать два главных или один главный и два малых критерия ОРЛ либо наличие 3 малых критериев может быть достаточно для диагностики повторной ОРЛ (IIb, C) [11].

Значение эхокардиографии в диагностике ХРБС

ХРБС является единственным долговременным последствием ОРЛ с существенно большей распространенностью, как было показано выше, хотя только половина ОРЛ приводит к вальвулиту. Если критерии Джонса для ОРЛ хорошо известны и подвергались многократным усовершенствованиям, являясь «золотым стандартом» диагностики, то критерии ХРБС, опирающиеся на анамнез ОРЛ и аускультативные данные, все больше становятся неадекватными в современной ситуации, когда

¹ * — уровень доказательности.

преобладают стертые формы ОРЛ, которые часто проходят под маской других заболеваний. Темпы развития вальвулита — специфичного и наиболее клинически значимого проявления ревматического кардита при ХРБС — отличаются от такового при ОРЛ, а отсутствие экстракардиальных проявлений ХРБС приводит к гиподиагностике. В результате терапия бензатина бензилпенициллином, единственный доказанный эффективный метод медикаментозной профилактики, у таких пациентов не проводится, что приводит к формированию клапанных пороков и манифестации сердечной недостаточности в зрелом возрасте.

Отечественные данные свидетельствуют о сложности постановки диагноза ХРБС на ранних этапах. Так, по данным В.С. Петрова [20], при обследовании 123 человек с ХРБС (средний возраст пациентов $57,56 \pm 0,98$ года) отмечено, что порок сердца в детском и подростковом возрасте был выявлен у 43 (40,2%) пациентов, тогда как проявления ОРЛ отмечались только у 35 пациентов. У 8 больных порок сердца выявлен после обнаружения шума в сердце, у 10 человек — в возрасте 19–26 лет. У 54 (50,45%) человек диагноз ХРБС был установлен в среднем в возрасте $47,26 \pm 1,5$ года при обращении пациентов к врачу по поводу жалоб, обусловленных ХСН.

Проблема ранней диагностики ХРБС, также как и контроля за прогрессированием клапанных повреждений, эффективно решается применением ЭхоКГ/ДЭхоКГ [21]. В Бразилии 462 пациента, перенесших ОРЛ (средний возраст в группе — 9,4 года), были под многолетним (в среднем 13,6 года) наблюдением с использованием доплерографии и получали терапию пенициллином [22]. Кардит диагностирован у 55,8%, а субклинический вальвулит — у 35%. В хронической фазе болезни 33% пациентов имели выраженные клапанные поражения. У пациентов с тяжелым вальвулитом в 13% аускультация не выявила отклонений от нормы. При мультифакторном анализе только тяжесть вальвулита МК/АК в начале наблюдения независимо предсказывала тяжесть клапанных поражений. Интересно, что хорея и артрит были определены как факторы, уменьшающие вероятность клапанных поражений ($OR = 0,41$ и $OR = 0,43$, $p = 0,05$).

Исследование, проведенное в Уганде, выявило 227 случаев латентного течения ХРБС: 164 пограничных и 63 явных (42 легких, 21 умеренная/тяжелая) случаев. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 12 лет, а медиана наблюдения — 2,3 года). Вторичная профилактика бензатина бензилпенициллином назначена в 49,3% случаев при общей приверженности 84,7%. У 47,6% детей со среднетяжелым и тяжелым течением ХРБС наблюдалось ЭхоКГ-прогрессирование (включая 2 смерти), а у 9,5% — ЭхоКГ-регрессия. У детей с легкой и пограничной формой ХРБС наблюдалось прогрессирование по параметрам ЭхоКГ в 26% и 9,8%, а улучшение — в 45,2% и 46,3% соответственно [23].

Изменить кардинальным образом ситуацию в диагностике ревматического вальвулита у пациентов без ОРЛ в анамнезе призваны международные рекомендации, ос-

нованные на ЭхоКГ-визуализации и доплерографии [24]. Опубликованные в 2012 г., они прошли валидацию в многочисленных исследованиях, подтвердивших их высокую специфичность [25]. Международный экспертный совет World Heart Federation, созданный в 2009 г., включающий 21 эксперта — представителей 6 континентов, предложил ЭхоКГ-критерии ХРБС, выделив критерии «явной ХРБС» и для увеличения чувствительности — критерии «пограничной ХРБС». Для описания всех вариантов ХРБС разработаны четыре категории «явной ХРБС» и три подкатегории «пограничной ХРБС».

Явная ХРБС (любое из А, Б, В или Г)

А) Патологическая митральная регургитация и по крайней мере 2 морфологических признака ХРБС МК.

Б) Средний градиент на МК 4 и более мм рт. ст и по крайней мере 2 морфологических признака ХРБС МК.

В) Патологическая аортальная регургитация и по крайней мере 2 морфологических признака вальвулита АК.

Г) Пограничные признаки поражения обоих клапанов (МК + АК).

Пограничные признаки ХРБС (только для возраста менее 20 лет; относится любой из пунктов А, Б, В)

А) По крайней мере 2 патологических морфологических критерия поражения МК без патологической регургитации на МК и митрального стеноза.

Б) Патологическая митральная регургитация.

В) Патологическая аортальная регургитация.

Пограничные признаки ХРБС выделены только для пациентов моложе 20 лет, поскольку у них вероятность выраженных проявлений вальвулита невелика из-за того, что деформация клапанных структур развивается медленно. К тому же в этой группе следует ожидать значительного эффекта от раннего выявления и начала вторичной профилактики бензатина бензилпенициллином.

На сегодняшний день накоплен большой фактический материал, который призван разграничить патологическую регургитацию от физиологической и основывается на показателях цветовой и постоянно-волновой доплерографии. Это представляет насущную проблему, поскольку чувствительность ДЭхоКГ в выявлении регургитации на любых клапанах сердца существенно выше, чем у аускультативной методики.

Патологическую митральную регургитацию характеризуют (обязательно наличие всех 4 критериев):

- визуализация потока регургитации как минимум в 2 проекциях;
- длина струи регургитации > 2 см как минимум в 1 проекции;
- пиковая скорость регургитации > 3 м/с;
- пансистолическая струя регургитации как минимум в одном из циклов.

Патологическая аортальная регургитация (обязательно наличие всех 4 критериев) подтверждается следующими данными:

- визуализация как минимум в 2 проекциях;
- длина струи регургитации > 1 см как минимум в 1 проекции;
- пиковая скорость регургитации > 3 м/с;

- пандиастилическая струя регургитации как минимум в одном из циклов.

Следует отметить, что по своей сути ДЭхоКГ предназначена для визуализации стенотических или регургитационных потоков, определения градиента давления, но не создает изображения самих клапанов. Для этой цели авторы отдельно предложили критерии структурных изменений створок по данным ЭхоКГ, назвав их морфологическими, поскольку они действительно имеют подтвержденную корреляцию с параметрами материала, полученного при хирургической коррекции пороков. В этот список входят, кроме увеличения толщины передней створки и хорд МК, створок АК, их кальциноз, а также и функциональные параметры, такие как дефекты смыкания створок — коаптации, уменьшенная или увеличенная подвижность створок МК и АК и даже их пролапс, вызванный растяжением хорд МК или самих створок в связи со снижением прочности [24]. Как мы видим, использование этих визуальных критериев не только объясняет механизмы клапанной дисфункции, но и сообщает специфичность клапанной недостаточности, крайне важной для дифференциальной диагностики вальвулита.

Таким образом, авторы рекомендаций предлагают использовать ЭхоКГ для скрининга в тех географических регионах, где существует высокая предтестовая вероятность ХРБС. РФ, в которой достигнуто существенное уменьшение заболеваемости за последние десятилетия, все еще относится к странам, где распространенность ХРБС умеренная, в то же время с учетом разных экономических и социальных условий распространенность ХРБС нельзя считать равномерной регионально. С учетом тенденции к субклиническому течению заболевания эпидемиологические данные не претендуют на точность. В этих условиях внедрение программ эхокардиографического скрининга у подростков может быть рассмотрено и как эпидемиологический инструмент для точного установления бремени ХРБС.

Хотя авторы цитируемых рекомендаций указывают на то, что данные ЭхоКГ должны быть интерпретированы с индивидуальной предтестовой вероятностью ХРБС, которая определяется географическим регионом, этничностью, условиями жизни, а также включать данные о вероятной ОРЛ, все же диагноз ХРБС переходит в инструментальную плоскость, демонстрируя успехи технологий ультразвуковой визуализации, что касается и дифференциальной диагностики с другими клапанными поражениями, в том числе врожденными.

Действительно, на современном этапе развития кардиология предоставляет эффективные способы диагностики на основе ультразвуковой визуализации и ДЭхоКГ, а также профилактики, лечения, основанных на многолетнем введении препаратов пенициллина-экстенциллина и др., а также хирургических подходов к лечению клапанной недостаточности. Уместно привести слова академика А.И. Нестерова, чтобы понять, насколько значительны успехи современной медицины: «Это заболевание не привлекает всеобщего внимания в связи с кажущейся

безнадёжностью... как злокачественные опухоли. Эти обстоятельства, трудности диагностики и несовершенство современного учета приводят к недооценке действительной опасности и тяжелейших последствий ревматизма для здоровья народа» [26].

Обсуждаемая ультразвуковая технология диагностики ХРБС, представленная в международных рекомендациях, составленных на научно-доказательной основе, все еще недостаточно известна среди специалистов в РФ, хотя является хорошо валидированным инструментом и заслуживает широкого распространения среди кардиологов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики.

Выводы

Территория РФ в целом соответствует умеренной распространенности ОРЛ и ХРБС, что требует применения более чувствительных критериев Джонса–Нестерова в соответствии с пересмотром рекомендаций АНА (2015). Сложность диагностики ОРЛ в современных условиях связана со значительным уменьшением специфичной симптоматики (хореи, артрита, подкожных ревматических узелков), уменьшением частоты симптомного кардита как основного прогностического фактора для жизни пациента, приводя к более чем десятикратному разрыву между низкой частотой диагностированной ОРЛ и распространенностью ХРБС у взрослых, что отражает мировую тенденцию.

Вальвулит является наиболее значимым проявлением ревматического кардита независимо от фазы болезни ОРЛ или ХРБС. Значение ЭхоКГ как диагностического критерия кардита, в частности вальвулита, значительно выше аускультации. ЭхоКГ (ДЭхоКГ) является единственным доступным методом диагностики субклинического кардита в реальной практике.

В регионах РФ с повышенной распространенностью ХРБС должны быть приняты организационные меры по проведению скрининговых программ у молодых людей и подростков для ее выявления, основанные на ЭхоКГ-параметрах, для отбора пациентов на вторичную профилактику бензатина бензилпенициллином.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Белов Б.С. Профилактика острой ревматической лихорадки: современные аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):403–408. [Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Belov B.S. Prevention of acute rheumatic fever: modern aspects. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2017;55(4):403–408. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-403-408
2. Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Мовсисян Г.Р. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50 летний опыт наблюдения (от прошлого к будущему). *Научно-практическая ревматология*. 2010;1:9–14. [Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Movsisjan G.R. Acute rheumatic fever in children: 50 years of observation experience (from the past to the future). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2010;1:9–14. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1400

3. Боярчук О.Р. Клинические проявления острой ревматической лихорадки у детей. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2013;11(154):133–136. [Bojarchuk O.R. Clinical manifestations of acute rheumatic fever in children. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmacija*. 2013;11(154):133–136. (in Russian)]. DOI: 10.15690/93-02:616-002.77-053.2
4. Kumar R.K., Tandon R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;137(4):43–58. PMID: 23703332
5. Hilario M.O., Terreri M.T. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(3):481–494. DOI: 10.1053/berh.2002.0255
6. Брико Н.И., Глушкова Е.В. Состояние и тенденции эпидемиологической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы. *Журнал микробиологии*. 2018;(1):10–16. [Briko N.I., Glushkova E.V. Status and trends of the epidemiological situation of streptococcal (group A) infection in Russia in recent years. *Zhurnal mikrobiologii*. 2018;1:10–16. (in Russian)]. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16
7. Медынцева Л.Г., Кузьмина Н.Н., Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка у детей в XXI веке: акцент на вопросах диагностики. *Педиатрия*. 2016;95(3):8–14. [Medynceva L.G., Kuzmina N.N., Belov B.S. Acute rheumatic fever in children in the XXI century: emphasis on diagnostic issues. *Pediatrija*. 2016;95(3):8–14. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/352/2016_3_4609.pdf
8. Заболеваемость населения России в 2014 г. Статистические материалы. Москва, 2015:137. [Morbidity of the population of Russia in 2014. *Statisticheskie materialy*. Moscow, 2015:137. (In Russian)]
9. Горлова И.А., Журавлева О.И., Крылова А.В. Особенности течения острой ревматической лихорадки на современном этапе. *Медицина и здравоохранение*. 2014;4(4):1. [Gorlova I.A., Zhuravleva O.I., Krylova A.V. Features of the course of acute rheumatic fever at the present stage. *Medicina i zdravoohranenie*. 2014;4(4):1. (in Russian)]
10. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения. М., 2017:295. [Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system. Moscow, 2017:295. (in Russian)]
11. Gewitz M.H., Baltimore R.S., Tani L.Y. et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2015;131:1806–18. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000205
12. Белов Б.С., Бабаева А.Р. Новые критерии диагностики острой ревматической лихорадки (предложенные Американской ассоциации сердца по пересмотру критериев Джонса). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;2(58):3. [Belov B.S., Babaeva A.R. New criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever (proposed by the American heart Association to revise the Jones criteria). *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016;2(58):3. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-395-397
13. Полунин М.М., Титарова Л.С., Полунина Т.А. Стрептококковый тонзиллит у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(3):19–21. [Polunin M.M., Titara L.S., Polunina T.A. Streptococcal tonsillitis in children. *Pediatricheskaja farmakologiya*. 2012;9(3):19–21. (in Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v9i3.317
14. Zuhlke L., Beaton A., Engel M.E., Hugo-Hamman C.T. et al. Group A streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Curr. Treat Options Cardio. Med*. 2017;19(2):15. DOI: 10.1007/s11936-017-0513-y
15. Pushpa S., Molla I.A., Pramod T.K. et al. Doppler echocardiography imaging in detecting multi-valvular lesions: a clinical evaluation in children with acute rheumatic fever. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74114. DOI: 10.1371/journal.pone.0074114
16. Beaton A., Carapetis J. The 2015 revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever: implications for practice in low-income and middle-income countries. *Heart Asia*. 2015;(7):7–11. DOI: 10.1136/heartasia-2015-010648
17. Szczygielska I., Hernik E., Kołodziejczyk B. et al. Rheumatic fever — new diagnostic criteria. *Reumatologia*. 2018;56(1):37–41. DOI: 10.5114/reum.2018.74748
18. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Пер. с англ. Том 4. М.: Логосфера, 2015:2365–2374с. [Braunwalds heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine. Eighth edition. Vol. 4. Moscow: Logosfera, 2015:2365–2374. (in Russian)]. ISBN978598657048-8
19. Wen Y., Zeng Z., Gui C. et al. Changes in the expression of Th17 cell-associated cytokines in the development of rheumatic heart disease. *Cardiovasc. Pathol*. 2015;24(6):382–387. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.07.006
20. Петров В.С. Некоторые аспекты проблемы ревматических пороков сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013;21(2):82–87. [Petrov V.S. Some aspects of the problem of rheumatic heart disease. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013;21(2):82–87. (in Russian)]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2013282-87
21. Beaton A., Aliku T., Dewyer A. et al. Latent Rheumatic Heart Disease: Identifying the Children at Highest Risk of Unfavorable Outcome. *Circulation*. 2017;136(23):2233–2244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.02993
22. Araujo F.D.R., Goubart E.M.A., Meira Z.M.A. Prognostic value of clinical and Doppler echocardiographic findings in children and adolescents with significant rheumatic valvular disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):120–126. DOI: 10.4103/0974-2069.99610
23. Bhaya M., Beniwal R., Panwar S. et al. Two years of follow-up validates the echocardiographic criteria for the diagnosis and screening of rheumatic heart disease in asymptomatic populations. *Echocardiography*. 2011;28:929–933. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01487.x
24. Remenyi B., Wilson N., Steer A. et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease — an evidence-based guideline. *Nat. Rev. Cardiol*. 2012;7:297–309. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.7
25. Clark B.C., Krishnan A., McCarter R. et al. Using a low-risk population to estimate the specificity of the World Heart Federation criteria for the diagnosis of rheumatic heart disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(3):253–258. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.013
26. Нестеров А.И. Ревматизм. Москва: Медицина, 1973:392. [Nesterov A.I. *Revmatizm*. Moscow: Medicina, 1973:392. (in Russian)]

Поступила 24.03.2021

Информация об авторах

Санталова Г.В. (Santalova G.V.), <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>
Лебедев П.А. (Lebedev P.A.), <https://orcid.org/0000-0003-3501-2354>
Гаранин А.А. (Garanin A.A.), <https://orcid.org/0000-0001-6665-1533>
Кузин М.Э. (Kuzin M.E.), <https://orcid.org/0000-0003-4656-3995>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можяева И.В.

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Институт биомедицинских исследований — филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», 362025, Владикавказ, Россия

Цель: изучить роль свободнорадикальных процессов, нарушения гомеостаза оксида азота и обмена холестерина в формировании дисфункции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК), обосновать комплексную коррекцию нарушений. **Материал и методы.** В исследование было включено 75 пациентов ИБС со стенокардией напряжения II ФК в возрасте $50,1 \pm 10$ лет с длительностью болезни от 1 года. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — контрольная, 2-я группа — данные на фоне базисной терапии; 3-я группа — базисная терапия + аторвастатин; 4-я группа — комбинация базисной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q_{10} . У всех больных определяли интенсивность перекисного окисления липидов, активность антиоксидантной системы, содержание метаболитов NO и обмен холестерина. Для оценки функционального состояния сердца проводили ЭКГ-исследование, суточное мониторирование ЭКГ с использованием холтеровской системы Microvit MT-101 и АД. **Результаты.** Данные показали развитие окислительного стресса, ингибирование АОЗ-клеток и снижение содержания метаболитов NO и нарушение его биодоступности вследствие атерогенных изменений в сосудистой стенке. Метаболические изменения сопровождались гипертензией, изменениями ЭКГ и ангинозными приступами. Комплексная терапия с аторвастатином и коэнзимом Q_{10} на фоне базисной терапии вызвала позитивную динамику метаболических и функциональных нарушений. **Заключение.** Результаты комплексной терапии с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и коэнзимом Q_{10} свидетельствовали об эффективности влияния на окислительно-восстановительные реакции, функцию эндотелия, содержание ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и функциональные показатели сердца.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов; антиоксидантная система; ишемическая болезнь сердца; холестерин; оксид азота; аторвастатин; коэнзим Q_{10}

Для цитирования: Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можяева И.В. Комплексная коррекция метаболических изменений и дисфункции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения II функционального класса. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):266–271. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-266-271>

Для корреспонденции: Дзугкоев Сергей Гаврилович — д-р мед. наук, заведующий отделом патофизиологии; e-mail: patbiochem@mail.ru

Dzugkoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V.

COMPLEX CORRECTION OF METABOLIC CHANGES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND EFFORT ANGINA OF FUNCTIONAL CLASS II

Institute of Biomedical Research — branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 362025, Vladikavkaz, Russia

Objective: to study the role of free radical processes, disturbances in nitric oxide homeostasis and cholesterol metabolism in the formation of endothelial disorders in patients with chronic heart disease (CHD) with effort angina pectoris functional class II (FC); to substantiate the complex correction of disorders. **Material and methods.** The study included 75 patients with coronary artery disease and effort angina FC II at the age of 50.1 ± 10 years old in the course of a year. The patients were divided into 4 groups: 1st group — control, 2nd group — data obtained on the background of basic therapy; 3rd group — basic therapy + atorvastatin; 4th group — a combination of basic therapy with atorvastatin and coenzyme Q_{10} . In all patients, the intensity of lipid peroxidation, the activity of the antioxidant system, the content of NO metabolites and cholesterol metabolism were determined. To assess the functional state of the heart, an ECG study, daily ECG monitoring with the use of the Microvit MT-101 Holter system and blood pressure were performed. **Results.** The data showed the development of oxidative stress, inhibition of AOD cells and a decrease in the NO metabolites content and impairment of its bioavailability due to atherogenic changes in the vascular wall. Metabolic changes were accompanied by hypertension, ECG changes and anginal attacks. Combined therapy with atorvastatin and coenzyme Q_{10} against the background of basic therapy caused a positive dynamics of metabolic and functional disorders. **Conclusion.** The results of complex therapy with an inhibitor of HMG-CoA reductase and coenzyme Q_{10} proved the efficacy of the influence on oxidation-reduction reactions, endothelial function, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and functional parameters of the heart.

Key words: lipid peroxidation; antioxidant system; chronic heart disease; cholesterol; nitrogen monoxide; atorvastatin; coenzyme Q_{10}

For citation: Dzugkoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Complex correction of metabolic changes and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and effort angina of functional class II. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):266–271. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-266-271>

For correspondence: Dzugkoev Sergey Gavrilovich — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, e-mail: patbiochem@mail.ru

Received 08.03.2021

Интерес ученых к изучению механизмов развития дисфункции эндотелия и ее роли в генезе сердечно-сосудистой патологии, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), в связи с ее распространенностью, возможностью развития дальнейших осложнений значительно возрос. Наступающая ишемия миокарда при ИБС на фоне атеросклероза коронарных артерий является определяющим фактором развития метаболических и функциональных нарушений. Одним из таких нарушений является интенсификация процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), являющегося патогенетическим звеном развития эндотелиальной дисфункции и снижения концентрации суммарных метаболитов оксида азота (NOx) как вазодилатирующего фактора. Данные литературы последних лет, полученные в эксперименте и клинике, свидетельствуют о ключевой роли окислительного стресса в развитии дисфункции эндотелия как причины, предрасполагающей к атеросклерозу и сердечно-сосудистым осложнениям [1, 2].

Цель исследования: изучить роль свободнорадикальных процессов, нарушения гомеостаза оксида азота и обмена холестерина в формировании дисфункции эндотелия у больных ИБС со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) и обосновать комплексную коррекцию нарушений.

Материал и методы

Для решения поставленной цели было обследовано 75 пациентов с ИБС II ФК (40 мужчин и 35 женщин) и 30 здоровых лиц в качестве контроля. Клинический материал был собран в условиях стационара ФГБУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр РФ», а биохимические исследования проведены в отделе патобиохимии ИБМИ ВНИЦ РАН в соответствии с договором. Клинический материал был проанализирован у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК. В группу исследуемых вошли больные в возрасте $50,1 \pm 10$ лет с длительностью заболевания от 1 года. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — контрольная, 2-я группа — данные на фоне базисной терапии; 3-я группа — базисная терапия + аторвастатин; 4-я группа — комбинация базисной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀.

Определяли интенсивность процесса ПОЛ по данным малонового диальдегида (МДА) в гемолизате эритроцитов [3], активности антиоксидантной системы (АОС): супероксиддисмутазы (СОД) [4], каталазы [5], концентрации церулоплазмина (ЦП) [6]. Содержание NOx определяли экспресс-методом в модификации В.А. Метельской [7]. Об изменении обмена холестерина (ХС) суди-

ли по содержанию общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триацилглицеридов (ТАГ). Для верификации диагноза ИБС проводили ЭКГ-исследование, суточное мониторирование ЭКГ с помощью холтеровской системы Microvit MT-101 и артериального давления (АД). Оценивали: обзор ЭКГ, тренд ST, среднее значение АД, индекс времени гипертензии, суточный ритм АД, утренний подъем АД, вариабельность, проводили велоэргометрию с применением дозированной физической нагрузки. Проведение исследования соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и этическим стандартам этического комитета ИБМИ ВНИЦ РАН (протокол №6 от 26.12.2018). С помощью программы Microsoft Excel 2006 и пакета Statistica 6.0 проводили статистическую обработку результатов, которые представили в виде среднего значения (Mean) и ошибки среднего (SEM). Достоверность различий определяли по *t*-критерию Стьюдента, проверяли статистическую достоверность различий между группами и считали $p < 0,05$ уровнем статистической значимости. Проводили корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение

Рассматривая вопросы, касающиеся системы ПОЛ–АОС, следует отметить присутствие физиологического уровня свободнорадикальных реакций (СРР), необходимых для регулирования фосфолипидного состава и проницаемости мембран, переноса электронов многими флавиновыми ферментами, окислительного фосфорилирования в митохондриальной дыхательной цепи, а также для проведения нервного импульса. ПОЛ, изменяя фосфолипидный состав клеточных мембран, влияет на их проницаемость и активность мембранных ферментов. Стационарное состояние реакции свободнорадикального окисления липидов в клетке определяется функционированием АОС. Сравнительный анализ функциональных данных у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК показал наличие эпизодов горизонтального смещения сегмента ST, признаки гипертрофии миокарда, нарушение сердечного ритма, свидетельствующие о снижении напряжения кислорода (O₂) в кардиомиоцитах. Неполное восстановление O₂ в дыхательной цепи вызвало у пациентов образование активных форм кислорода (АФК): супероксид анион радикала (O₂⁻), перекиси водорода и др.

Основная утечка O₂⁻ происходит на уровне коэнзима Q₁₀ — цитохрома (ЦХ) С-оксидоредуктазы дыхательной цепи. Эти изменения приводят к интенсификации окислительных процессов полиненасыщенных жирных кис-

лот в составе фосфолипидов клеточных мембран и повышению концентрации МДА в эритроцитах. Развитию окислительного стресса также способствовало нарушение активности АОС: снижение активности СОД, каталазы и концентрации ЦП у больных ИБС. Активность СРР, возможно, ингибирует уровень экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и, соответственно, снижает продукцию NOx — основного маркера нарушения NO-образующей функции эндотелия [8–10]. Полученные нами данные соответствуют сведениям литературы об ингибировании АФК, продукции NO из L-аргинина с участием фермента NO-синтазы — eNOS. Его содержание снижается с уровня контроля $68,4 \pm 0,59$ мкмоль до $38,9 \pm 0,73$ мкмоль ($p < 0,001$) у больных и рассматривается нами как маркер дисфункции эндотелия. Сопутствующим проявлением нарушения функции эндотелия в наших исследованиях является гипертония — фактор риска для ишемии миокарда. У всех больных выявлено повышение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) соответственно на 22,4 и 27,1%. Другим важным фактором риска развития ИБС является дислипотеинемия, характеризующаяся гиперхолестеринемией

и гипер- β -липопротеинемией и снижением уровня ХС ЛВП (рис. 1).

Различия показателей, представленные на рис. 1, сравнительно с контролем и межгрупповые различия являются статистически достоверными. Содержание ОХС оказывается повышенным на 52,09%, ХС ЛНП — на 105,2%, при этом ХС ЛВП снизился на 51,3%. Окислительная модификация атерогенных ЛНП при их образовании в печени или нарушениях при их поступлении в кровеносное русло может быть фактором более ускоренного атерогенеза [11–15]. Помимо этого, неадекватная утилизация клетками тканей ХС поддерживает его повышенное содержание в крови. Описанные нарушения обмена ХС происходили на фоне интенсификации процессов ПОЛ и дефицита ключевых антиоксидантных ферментов. Окислительная модификация ХС ЛНП является фактором, способствующим более ускоренному атеросклеротическому повреждению эндотелия коронарных артерий у пациентов (см. рис. 1). Возможно, атерогенные изменения в эндотелии сосудов у данной категории больных являются причиной сниженной биодоступности L-аргинина для NO-образующего фермента.

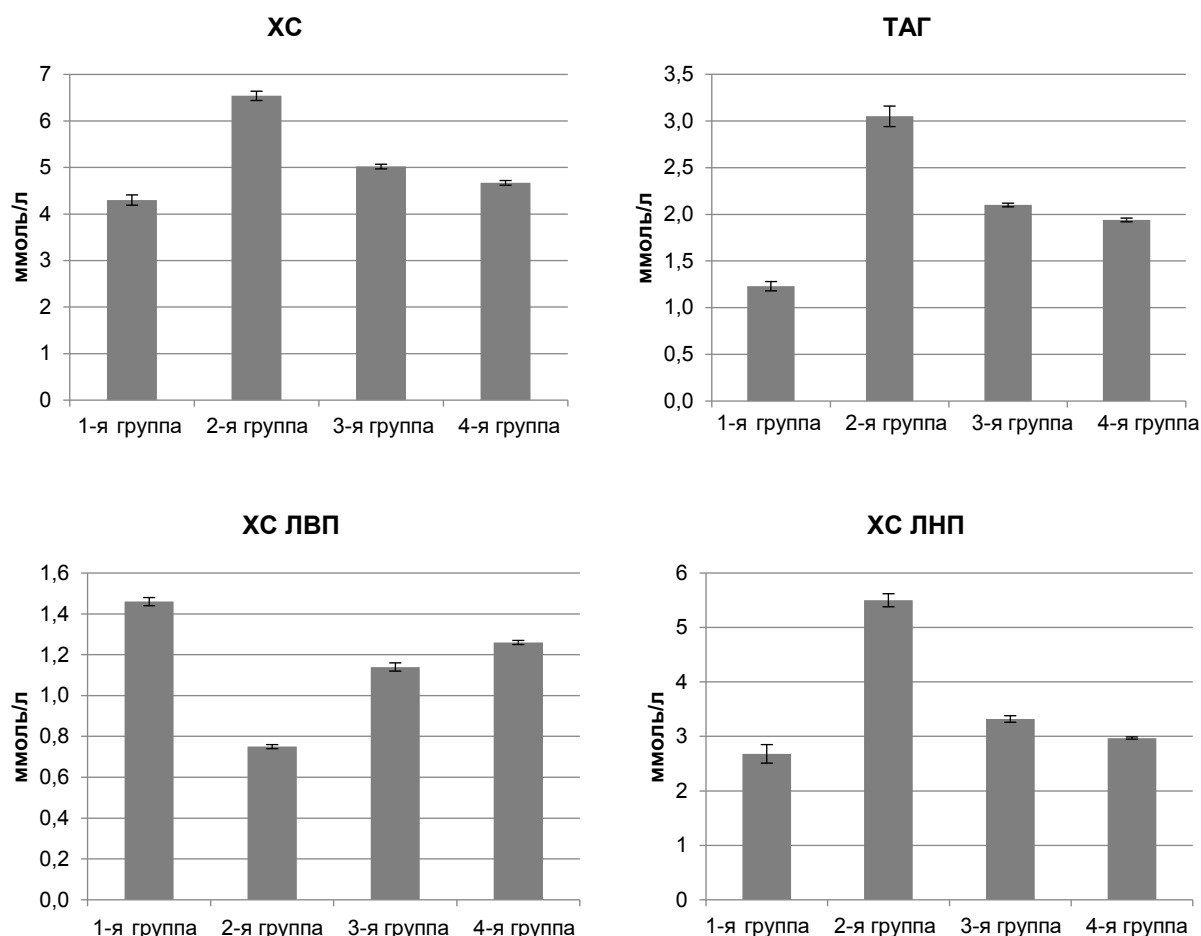


Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра крови у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК на фоне комплексной терапии:

ХС — холестерин; ТАГ — триацилглицериды; ЛНП — липопротеины низкой плотности; ЛВП — липопротеины высокой плотности.

1-я группа — контрольные данные; 2-я группа — данные на фоне базисной терапии; 3-я группа — базисная терапия + аторвастатин; 4-я группа — комбинация базисной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q_{10}

Следует отметить, что препараты гемодинамического плана, используемые в базисной терапии, не вызвали достоверного ингибирования интенсивности ПОЛ по данным МДА в эритроцитах у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК. Отмечалась некоторая позитивная динамика клинической картины у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК: уменьшение частоты болевого синдрома, улучшение общего самочувствия, а также позитивная динамика на ЭКГ, однако метаболические показатели оставались более высокими по отношению к данным контрольных лиц после 3-месячного курса базисной терапии. Анализ показателей, характеризующих сопряженную систему ПОЛ–АОС, показал несостоятельность ферментативной составляющей: активность СОД,

каталазы и концентрация ЦП почти не изменялись и их уровень был значительно выше по сравнению с контролем (рис. 2). Не выявлены информативные данные и об изменениях в обмене ХС.

Таким образом, полученные результаты базисной терапии послужили основанием для оптимизации лечения и использования нового способа комплексной коррекции метаболических и функциональных нарушений у больных ИБС. В схему лечения включили ингибитор ключевой реакции синтеза холестерина ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатин в комплексе с препаратами гемодинамического плана. Анализы показали снижение уровня ОХС, ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП, помимо изменений липидного спектра крови отмечено некоторое снижение

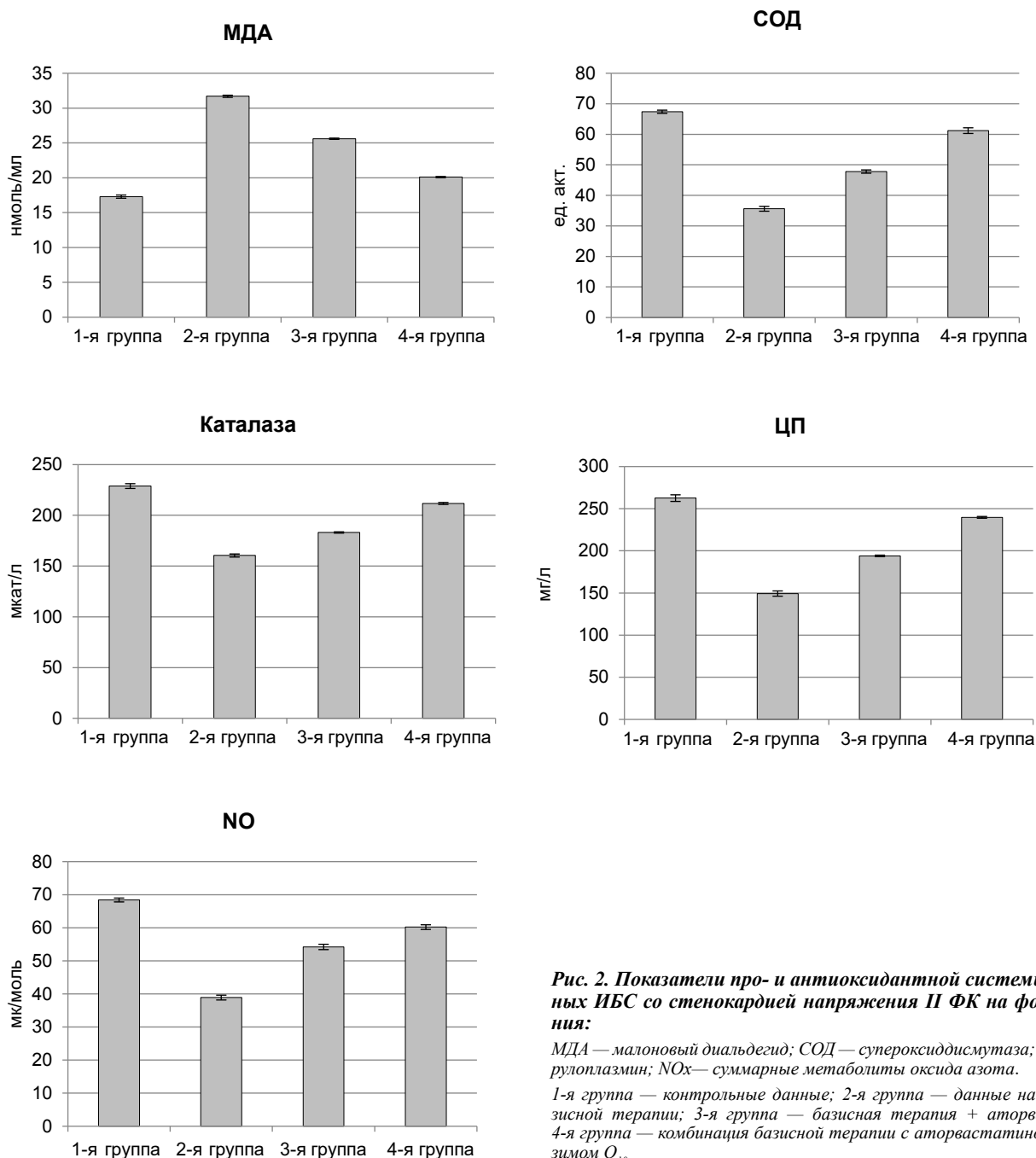


Рис. 2. Показатели про- и антиоксидантной системы у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения:

МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; ЦП — церулоплазмин; NOx — суммарные метаболиты оксида азота.

1-я группа — контрольные данные; 2-я группа — данные на фоне базисной терапии; 3-я группа — базисная терапия + аторвастатин; 4-я группа — комбинация базисной терапии с аторвастатином и коэнзимом Q₁₀

интенсивности ССР как проявление стимулирующего действия аторвастатина на активность ферментов АОС: СОД, каталазы и концентрацию ЦП. Комбинированная терапия препаратами гемодинамического плана и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином вызвала более значительное снижение содержания ОХС, ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП (см. рис. 1).

Ингибирование ПОЛ в результате терапии стало возможным вследствие определенного положительно-го влияния на ферментативную составляющую антиокислительной защиты (АОЗ) клеток, выразившегося в достоверном увеличении активности ферментов: СОД на 34,27%, каталазы на 11,16%, ЦП на 12,99%. При этом содержание NO повысилось на 46,27%. Но тем не менее степень выраженности показателей активности энзимов АОС и содержание метаболитов NO в номинальных значениях была ниже уровня контроля.

Комбинированное лечение с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином и антиоксидантом эндогенного происхождения коэнзимом Q_{10} на фоне базисных препаратов оказало статистически достоверное влияние на содержание продукта ПОЛ–МДА. Выявились и значительные изменения активности системы АОЗ клеток, о чем свидетельствовали данные функциональной активности СОД, каталазы и концентрации ЦП, достигшие почти уровня контроля. Следовательно, коэнзим Q_{10} ингибировал липопероксидацию, оказав выраженное антиоксидантное действие у больных ИБС. Одновременно с торможением ПОЛ более значительно повысилось содержание NOx (на 57,89%), что позволило этому показателю приблизиться к уровню контроля. Таким образом, активность ферментов АОС при комплексном лечении восстановилась и вызвала ингибирование СРР у больных и одновременно — увеличение содержания NO-метаболитов как основного вазодилатора. У пациентов на фоне приема коэнзима Q_{10} в комплексе с базисной терапией отмечалось достоверное снижение САД и ДАД соответственно на 14,0 и 13,9% ($p < 0,02$). В механизме действия коэнзима Q_{10} присутствует его участие в восстановлении синтеза АТФ и, соответственно, функциональной способности миокарда. Более того, витамин Е, необходимый для защиты ЛНП от ПОЛ, поддерживается в восстановленном состоянии благодаря участию коэнзима Q_{10} . Данные, характеризующие изменения содержания ОХС, ХС ЛНП в крови, в процессе лечения улучшились уже после месячного курса комплексной терапии ($p < 0,001$, $p < 0,01$). При этом уровень ОХС снизился на 16%, а ХС ЛВП — достиг контрольных цифр, что свидетельствует о выраженном антиатерогенном эффекте данной комбинации.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют нарушение обмена ХС, развитие окислительного стресса на фоне лечения препаратами гемодинамического действия у больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК. Имела место активация процесса ПОЛ при угнетении активности АОС. Негативные изменения окислительно-вос-

становительных реакций сопровождались снижением концентрации NOx и дисфункцией эндотелия. В нарушении функции эндотелия участвовали изменения обмена ХС — гиперхолестеринемия и гипер- β -липопротеинемия и подвергшиеся окислительной модификации ХС ЛНП. Нарушение взаимодействия ЛНП с ЛНП-рецепторами создает условия для поглощения ХС ЛНП макрофагами, которые, обогащаясь этим липидом, проникают более свободно в интиму сосудов и обеспечивают образование липидных пятен, затем липидных полос, то есть способствуют ускоренному развитию атеросклероза. Атерогенные изменения в эндотелии сосудов нарушают биодоступность L-аргинина для eNOS и обуславливают снижение содержания NO-метаболитов. Применение ингибитора синтеза холестерина ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина и антиоксиданта коэнзима Q_{10} в комплексе с базисной терапией оказывает нормализующее влияние на содержание ОХС, ХС ЛНП, снижая их и повышая ХС ЛВП. Эти изменения обмена ХС происходят на фоне ингибирования ПОЛ и активации АОС. Такого рода метаболические изменения способствуют восстановлению функции эндотелия и повышению продукции NO-метаболитов, оказывающих вазодилаторное действие. Все эти данные свидетельствуют об эффективности проведенного комплексного лечения больных ИБС со стенокардией напряжения II ФК на метаболические и функциональные показатели миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Соблюдение прав человека. Проведение исследования соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и этическим стандартам этического комитета ИБМИ ВНИЦ РАН (протокол №6 от 26.12.2018).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский журнал кардиологии*. 2020;25(5):3826. [Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiiskij zhurnal kardiologii*. 2020;25(5):3826. (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3826
2. Boren J., Williams K.J. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(5):473–483. DOI:10.1097/MOL.0000000000000330
3. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15(5):137–40. DOI:10.1007/BF02540959
4. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999;3:263–272. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22513847>. [Sirota T.V. A new approach in the study of adrenaline autooxidation and its use to measure the activity of superoxide dismutase. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1999;3:263–272. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22513847>

5. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;1:16–19. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21757139>. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Method for determining the activity of catalase. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16–19. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21757139>
6. Камышников В.С. Определение содержания активности церулоплазмينا. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. 3-е изд. М.: МЕД пресс-информ, 2009:889. [Электронный ресурс]. URL: <https://search.rsl.ru/record/01004246961>. [Kamyshnikov V.S. Determination of the content of ceruloplasmin activity. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike*. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2009:889. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://search.rsl.ru/record/01004246961>
7. Метельская А.В., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке. *Клиническая лабораторная медицина*. 2005;6:15–18. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17049510>. [Metel'skaya A.V., Gumanova N.G. Screening method for determination of serum nitric oxide metabolites. *Klinicheskaya laboratornaya medicina*. 2005;6:15–18. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17049510>
8. Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов Е.А., Обрезан А.Г. Маркеры субклинического атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий. *Кардио-Соматика*. 2015;6(4):12–16. [Электронный ресурс]. URL: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/cardiosomatika-kardiosomatika/cs2015/cs2015_4/markery-subklinicheskogo-ateroskleroza-v-otsenke-desyatiletnego-riska-razvitiya-serdechno-sosudistykh. [Bovtyushko P.V., Grishaev S.L., Filippov E.A., Obrezan A.G. Markers of subclinical atherosclerosis in assessing the ten-year risk of cardiovascular events *Kardio-Somatika*. 2015;6(4):12–16. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/cardiosomatika-kardiosomatika/cs2015/cs2015_4/markery-subklinicheskogo-ateroskleroza-v-otsenke-desyatiletnego-riska-razvitiya-serdechno-sosudistykh
9. Матусевич С.Ю., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2015;2(2):15–18. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25051857>. [Matusevich S.Yu., Karuzin K.A. Oxidative stress and its role in the formation of dysadaptation and pathology. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2015;2(2):15–18. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25051857>
10. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных липопротеинов низкой плотности. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):39–44. [Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konvalova G.G. The effect of lipid-lowering therapy on the level of oxidatively modified low-density lipoproteins. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018;23(8):39–44. (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-39-44
11. Липовецкий Б.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга. СПб.: Эко-Вектор, 2012:79. [Электронный ресурс]. URL: <https://search.rsl.ru/record/01006539578>. [Lipovetskiy B.M. Dyslipidemias, atherosclerosis and their relationship with ischemic heart and brain disease. St. Petersburg: Eco-Vector, 2012:79. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://search.rsl.ru/record/01006539578>
12. Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н. Показатели липидного обмена и окислительной модификации белков при метаболических нарушениях. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2015;2(1):62–66. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23478164>. [Tikhomirova Yu.R., Kontorshchikova K.N. Indicators of lipid metabolism and oxidative modification of proteins in metabolic disorders. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2015;2(1):62–66. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23478164>
13. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. Возможности коэнзима Q₁₀ в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и его влияние на показатели качества жизни. *Медицинский Совет*. 2019;5:90–95. [Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Alibeyli K.A. Possibilities of coenzyme Q₁₀ in the complex therapy of patients with chronic heart failure and its impact on quality of life indicators. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;5:90–95. (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-5-90-95
14. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5–22. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29667695>. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M., Bazhan S.S., Balahonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017;3(28):5–22. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29667695>
15. Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Атерогенные модификации липопротеинов низкой плотности. *Биомедицинская химия*. 2016;4(62):391–402. [Suhorukov V.N., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Atherogenic modifications of low density lipoproteins. *Biomeditsinskaya himiya*. 2016;4(62):391–402. (in Russian)]. DOI:10.18097/PBMC20166204391

Поступила 08.03.2021

Информация об авторах

Дзугкоев С.Г. (Dzugkoev S.G.), <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>
Гармаш О.Ю. (Garmash O.Yu.), <https://orcid.org/0000-0001-5934-6186>
Дзугкоева Ф.С. (Dzugkoeva F.S.), <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>

Маргиева О.И. (Margieva O.I.), <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>

Можаева И.В. (Mozhaeva I.V.), <https://orcid.org/0000-0003-3507-9356>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Сулейманов С.И.^{1,2}, Кадыров З.А.¹, Рамишвили В.Ш.¹, Чувараян Г.А.², Мусохранов В.В.², Бабкин А.С.¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ЛИКВИДАЦИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРКУТАННОЙ ХИРУРГИИ НЕФРОЛИТИАЗА

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (РУДН), 117198, Москва, Россия²ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы», 115280, Москва, Россия

Цель исследования. Повысить эффективность лечения больных с различными формами нефролитиаза на основе разработки и внедрения междисциплинарных подходов к выбору хирургического доступа. **Материал и методы.** Материалом для исследования послужили клиничко-лабораторные данные и результаты хирургического лечения 133 пациентов с различными формами нефролитиаза. **Результаты.** Проведен анализ осложнений перкутанной хирургии на примере 133 больных с различными формами нефролитиаза, перенесших чрескожную нефролитотрипсию из минидоступа. Обосновано включение в алгоритм обследования больных с нефролитиазом высокоинформативных методов визуализации мочевых камней, а именно мультиспиральной компьютерной томографии с 3D-визуализацией и денситометрией. Представлены возможности интервенционной радиологии в ликвидации геморрагических осложнений перкутанной хирургии мочекаменной болезни, в том числе коралловидного нефролитиаза. **Заключение.** Доказана эффективность создания мультидисциплинарных хирургических бригад, включающих специалистов в области интервенционной радиологии, для интерпретации диагностических результатов, а также профилактики и ликвидации интра- и послеоперационных геморрагических осложнений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; коралловидный нефролитиаз; перкутанная нефролитотрипсия; интервенционная радиология; селективная артериография; эмболизация почечных сосудов.

Для цитирования: Сулейманов С.И., Кадыров З.А., Рамишвили В.Ш., Чувараян Г.А., Мусохранов В.В., Бабкин А.С.

Современные возможности интервенционной радиологии в ликвидации геморрагических осложнений перкутанной хирургии нефролитиаза. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):272–275. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-272-275>

Для корреспонденции: Сулейманов Сулейман Исрафилович — д-р мед. наук, профессор кафедры эндоскопической урологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, заведующий урологическим отделением ГКБ №13; e-mail: s.i.suleymanov@mail.ru

Suleymanov S.I.^{1,2}, Kadyrov Z.A.¹, Ramishvili V.Sh.¹, Chuvarayan G.A.², Musokhranov V.V.², Babkin A.S.¹

MODERN POSSIBILITIES OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE ELIMINATION OF PERCUTANEOUS NEPHROLITHIASIS SURGERY HEMORRHAGIC COMPLICATIONS

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), the Ministry of Education and Science of Russia, 117198, Moscow, Russia²City Clinical Hospital №13, 115280, Moscow, Russia

Purpose. To increase the treatment effectiveness of patients with various forms of nephrolithiasis based on the development and integration of interdisciplinary approaches to the choice of surgical access. **Materials and methods.** The study was based on clinical and laboratory data and the results of surgical treatment of 133 patients with various forms of urolithiasis. **Results.** The analysis of complications of percutaneous surgery is shown by the example of 133 patients with various forms of nephrolithiasis, who underwent PCNL (percutaneous nephrolithotomy). The inclusion of highly informative methods of visualization of urinary stones, multispiral computed tomography with 3D-visualization and densitometry namely in the algorithm of examination of patients with nephrolithiasis is justified. The possibilities of interventional radiology in the elimination of hemorrhagic complications of percutaneous surgery of urolithiasis, including staghorn nephrolithiasis, are presented. **Conclusion.** The effectiveness of the creation of multidisciplinary surgical teams, including specialists in the field of interventional radiology, for the interpretation of diagnostic results, as well as the prevention and elimination of intra- and postoperative hemorrhagic complications, is proven.

Keywords: urolithiasis; staghorn nephrolithiasis; percutaneous nephrolithotomy; interventional radiology; selective arteriography; embolization of the renal vessels.

For citation: Suleymanov S.I., Kadyrov Z.A., Ramishvili V.Sh., Chuvarayan G.A., Musokhranov V.V., Babkin A.S. Modern possibilities of interventional radiology in the elimination of percutaneous nephrolithiasis surgery hemorrhagic complications. *Klinicheskaya medicina*. 2021;99(4):272–275. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-272-275>

For correspondence: Suleyman I. Suleymanov — Grand PhD in Medical Sciences, Prof. of the Department of Endoscopic Urology of the Faculty of continuing medical education of the Medical Institute of Peoples Friendship University of Russia, Head of the Urological department City Clinical Hospital №13, e-mail: s.i.suleymanov@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 27.02.2021

Среди всех урологических заболеваний, приводящих к инвалидизации, нефролитиаз занимает четвертое место с долей в 6–14,4% (из них 76% — лица, имеющие единственную почку), 90% инвалидов являются людьми

трудоспособного возраста. В последнее время возрос удельный вес сложных форм уролитиаза (коралловидные и односторонние множественные камни, билатеральные камни почек, камни единственной почки) (45–68%) [1, 2].

На практике мы являемся свидетелями запоздалого обращения больных уролитиазом за медицинской помощью. Как правило, этому способствует urgentная ситуация, связанная с острым началом заболевания, что во многом затрудняет возможность детального сбора анамнеза и уточнения ряда экзогенных и эндогенных факторов камнеобразования [3, 4].

Особые успехи были достигнуты в области развития высокотехнологичных инструментальных и инвазивных способов удаления мочевых камней. Благодаря существующей на сегодняшний день медицинской доступности, накопленному опыту применения и эффективности результатов лечения экстракорпоральная и перкутанная нефролитотрипсия, вытеснив традиционные открытые хирургические операции, стали общепринятыми мировыми стандартами лечения пациентов с нефролитиазом [2, 5]. Использование предложенных методов в моноварианте, а также их комбинации, позволяют качественным образом повысить эффективность хирургического этапа лечения больных нефролитиазом [6, 7]. Однако высокая инвазивность перкутанных операций, связанная с формированием рабочего доступа, травмой почки и возможным кровотечением, диктует целесообразность избирательного подхода в определении показаний для подобного рода пособий [8–11].

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена поиском новых методических подходов к диагностике и персонализированному выбору метода хирургического лечения больных со сложными формами нефролитиаза, что и определило цель научной работы.

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных с различными клиническими формами нефролитиаза на основании разработки и внедрения междисциплинарных подходов к выбору хирургического доступа.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили клинико-лабораторные данные и результаты хирургического лечения 133 пациентов с различными клиническими формами мочекаменной болезни (МКБ). Все пациенты проходили стационарное лечение в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ» в период с 2019 по 2020 г. Критерии включения в исследование: пациенты с наличием в полостной системе почек конкремента размером более 15 мм.

Дизайн исследования предусматривал два этапа. На первом этапе была изучена информативность предложенных современных клинико-инструментальных методов диагностики МКБ, позволяющих стратифицировать больных с учетом клинических форм нефролитиаза. На втором этапе проведена комплексная оценка результатов хирургического лечения, включая анализ геморрагических осложнений, исследуемой группы больных. Оценка геморрагических осложнений проводилась по адаптированной классификации Clavien–Dindo путем подсчета возможных осложнений и анализа полученных результатов по степеням тяжести.

Ультразвуковой скрининг проводили больным на аппарате фирмы General Electrics (США). При выполнении исследования оценивали состояние паренхимы почек, степень дилатации чашечно-лоханочного комплекса, а также наличие камней. При этом полипозиционное исследование сводило к минимуму вероятность диагностической ошибки.

Комплексное рентгенурологическое исследование, включающее обзорную и экскреторную урографию, выполняли на аппарате фирмы Philips Medical Systems (Германия). Динамическую нефросцинтиграфию проводили на гамма-камере МБ-9100 по обычной методике с введением радиофармпрепарата (РФП) Пентатех 99mTc. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с 3D-реконструкцией изображения выполняли на томографе фирмы Toshiba (Япония). Высокоинформативные методы лучевой диагностики применяли для уточнения диагноза в рамках предоперационной подготовки в группах больных со сложными клиническими формами нефролитиаза, а также по показаниям в послеоперационном периоде. Селективная артериография с эмболизацией почечных сосудов выполнялась на ангиографической установке Toshiba Infinix VC1 (Япония).

Чрескожные операции проводились в условиях рентгеноперационной в положении пациента на спине под эндотрахеальным наркозом. Формирование хирургического доступа осуществлялось под комбинированным рентгеноскопическим и УЗ-наведением. Традиционная техника предусматривала предварительную катетеризацию почки мочеточниковым катетером или, при достаточной дилатации чашечно-лоханочной системы, безкатетеризационную методику: пункция чашечки под УЗ-контролем, установка ригидного проводника, одномоментное бужирование рабочего канала с установкой тубуса № 16,5 Ch. Для оптической визуализации использовался мини-нефроскоп KarlStorz. Нефролитотрипсия выполнялась на гольмиевом лазерном аппарате Auriga XL производства Boston Scientific (США). Операция заканчивалась дренированием почки нефростомическим дренажем (№ 12–14Ch) или антеградной установкой стента при «бездренажной» методике.

Результаты

В I группу были объединены 79 (59,4%) пациентов, госпитализированных в стационар с впервые возникшим приступом почечной колики, во II группу — 54 (40,6%) пациента со сложными формами мочекаменной болезни (коралловидные или односторонние множественные камни, камни единственной почки, рецидивные, а также двусторонние камни); большинство пациентов (63,9%) было в возрасте от 31 года до 50 лет (табл. 1).

Лица пожилого и старческого возраста преобладали в структуре больных со сложными формами МКБ (9,0%). Односторонняя локализация конкрементов диагностирована с одинаковой частотой. У 46,3% пациентов отмечена левосторонняя локализация камней, в то время как 44,5% больных страдали патологическим процессом

Таблица 1

Распределение обследуемых пациентов по группам

Группы	Возраст, годы						Всего	
	15–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	n	%
I	9	19	22	7	4	–	79	59,4
II	2	17	27	14	9	3	54	40,6
Всего	11	36	49	21	13	3	133	100

справа. Двусторонний характер нефролитиаза отмечен у 9,2% пациентов.

Рентгенэндоскопические методы хирургического лечения являются конкурентными дистанционной литотрипсии (ДЛТ) по своей эффективности, уступая лишь большей инвазивностью. За исследуемый период времени 133 пациентам было выполнено 154 рентгенэндоскопических оперативных пособия, из них чрескожная пункционная нефролитотрипсия из мини-доступа (ЧНЛТ) — 133, трансуретральная интракорпоральная литотрипсия с уретеролитоэкстракцией (КЛТ) — 19, в том числе требующая дополнительного стентирования верхних мочевых путей со стороны поражения у 5 пациентов, селективная артериография с последующей суперселективной эмболизацией почечных сосудов — 2.

Эффективность ЧНЛТ из мини-доступа в моноварианте составила 85,7%. Применение после перкутанной операции дополнительных малоинвазивных методов хирургического лечения МКБ потребовалось 19 пациентам, что было связано с миграцией фрагментов в мочеточник.

В подавляющем большинстве (94,7%) случаев нами использован один перкутанный доступ, а у 7 (5,3%) больных с крупными коралловидными и множественными камнями почек потребовалось выполнение двух трансренальных доступов через нижнюю и среднюю группу чашечек. Выбор количества хирургических доступов индивидуален, определяется интраоперационно и зависит от степени риска возможных осложнений при удалении всех фрагментов из одного пункционного хода. При этом сам доступ осуществляется через ту группу чашечек, которая определяет подход к основной массе камня и позволяет удалить максимальное количество фрагментов.

Реализация основополагающего этапа перкутанных операций, заключающегося в формировании адекватного операционного доступа, возможна лишь при комбинированном ультразвуковом и рентгенологическом контроле. В сложных ситуациях, связанных с наличием аномалий развития верхних мочевых путей, сосудистыми мальформациями и конфигурацией коралловидных камней, для детализации и определения количества перкутанных доступов целесообразно выполнение в рамках предоперационной подготовки МСКТ с трехмерной реконструкцией (рис. 1, см. на 2-й стр. обложки).

Проведенный анализ показал следующие результаты (табл. 2): осложнения I степени (геморрагические симптомы, связанные с установкой в мочевые пути дренажей — нефростомы и катетер-стента) отмечены у 29 (21,8%) пациентов; II степени (клинически значимая

макрогематурия, требующая активной гемостатической терапии) — у 11 (8,3%); III A степени (тампонада верхних мочевых путей, требующая коррекции и замены дренажей) — у 5 (3,8%); III B степени (формирование артерио-венозной фистулы) — у 2 (1,5%) больных. Осложнения IV и V степени в настоящем исследовании не отмечены.

Согласно полученным данным, частота интра- и послеоперационных клинически значимых геморрагических осложнений при выполнении чрескожной пункционной нефролитотрипсии составила 13,5%. При этом ведущим из них явилось продолжающееся в послеоперационном периоде кровотечение у 2 пациентов, что послужило причиной выполнения селективной артериографии с суперселективной эмболизацией почечных сосудов (рис. 2, см. на 2-й стр. обложки).

КЛТ применялась в качестве этапа комбинированного лечения 19 больных МКБ. Эффективность КЛТ напрямую связана с размерами и структурной плотностью (НУ) мочевого конкремента. Применение КЛТ в качестве второго этапа комбинированного лечения больных с МКБ было зачастую связано с миграцией фрагментов в ходе ЧНЛТ.

Фиксированные «каменные дорожки» с преимущественной локализацией в проекции крестцово-подвздошного сочленения, затрудняющие пассаж мочи по верхним мочевым путям и не имеющие тенденцию к самостоятельному отхождению, во многом определяли целесообразность выполнения эндоурологического пособия.

Результаты лечения пациентов с различными формами нефролитиаза позволили сделать вывод о широком внедрении в клиническую практику рентгенэндоскопических методов хирургического лечения камней почек.

Таблица 2

Характер осложнений после чрескожных операций по классификации Clavien–Dindo

Осложнения	Кол-во осложнений, абс. (%)	Методы коррекции
I степень	29 (21,8)	Симптоматическая терапия
II степень	11 (8,3)	Активная консервативная гемостатическая терапия
III A степень	5 (3,8)	Активная консервативная гемостатическая терапия. Коррекция положения и(или) замена дренажей
III B степень	2 (1,5)	Селективная артериография с суперселективной эмболизацией почечных сосудов

Однако для реализации этих задач наряду с наличием высококвалифицированной хирургической бригады, оснащенной рентгеноперационной с соответствующим набором видеозендоскопического оборудования, требуется индивидуальный подход в определении показаний к конкретному методу хирургического пособия. Несмотря на накопленный опыт в перкутанной хирургии нефролитиаза одним из важнейших направлений в организации лечебно-диагностического процесса в медицинских учреждениях является создание мультидисциплинарных хирургических бригад, включающих наряду с урологами специалистов в области интервенционной радиологии, что наряду с рентгенологическим контролем всех этапов операции во многом позволит избежать грозных геморрагических осложнений.

Таким образом междисциплинарный подход в определении тактики хирургического лечения сложных форм нефролитиаза, что возможно лишь в условиях многопрофильных стационаров, позволил существенным образом улучшить эффективность результатов лечения данной группы больных.

Заключение

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что на современном этапе алгоритм обследования пациентов с нефролитиазом должен включать высокоинформативные методы визуализации мочевых камней. Высокая разрешающая способность МСКТ, возможность создания трехмерного и виртуального изображения органов мочевыделительной системы позволяет не только установить факт наличия МКБ, локализовать расположение конкремента, определить его размеры и структурную плотность, но и получать информацию о морфофункциональном состоянии верхних мочевых путей, ангиоархитектонике почки, строении чашечно-лоханочного комплекса, что имеет определяющее значение в индивидуализации метода хирургического вмешательства. Именно совокупное использование современных возможностей интервенционной радиологии, а также междисциплинарный подход в интерпретации диагностических результатов позволит во многом избежать целого ряда хирургических осложнений как на этапе внедрения перкутанных методов лечения нефролитиаза, так и в процессе их активного использования в повседневной урологической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крючков И.А., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Бобылев Д.А. Мочекаменная болезнь: этиология и диагностика (Обзор литературы). *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;6(2):517–22. [Kryuchkov I.A., Chekhonatskaya M.L., Rossolovskiy A.N., Bobylev D.A. Urolithiasis: etiology and diagnosis (literature Review). *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2017;6(2):517–22. (in Russian)]
2. Чернышев И.В., Коридзе А.Д., Керницкий А.И., Швангирадзе И.А. Выбор оптимальной тактики лечения двустороннего кораллового нефролитиаза. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(8):70–2. [Chernyshev I.V., Koridze A.D., Kernitskiy A.I., Shvangiradze I.A. The choice of optimum tactics of the treatment of bilateral staghorn nephrolithiasis. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2016;337(8):70–2. (in Russian)]
3. Малхасян В.А., Иванов В.Ю., Геворкян А.Р. и др. Формирование клинического профиля амбулаторного пациента с мочекаменной болезнью в Москве. *Вопросы урологии и андрологии*. 2017;5(1):23–7. [Malkhasyan V.A., Ivanov V.YU., Gevorgyan A.R. et al. Formation of clinical profile of an outpatient patient with urolithiasis in Moscow. *Voprosy urologii i andrologii*. 2017;5(1):23–7. (in Russian)]
4. Стус В.П., Фридберг А.М., Светличный Э.А., Люлька Д.И., Мирошниченко А.Ю. Диапектика в решении вопроса кораллового и мультифокального нефролитиаза, вопросы гемостаза. *Урология = Урология*. 2016;20(277):18–24. [Stus V.P., Fridberg A.M., Svetlichnyy E.A., Lyul'ka D.I., Miroshnichenko A.Yu. Diapetotics in addressing the issue of staghorn and multifocal nephrolithiasis, issues of hemostasis. *Urologiya = Urologiya*. 2016;20(277):18–24.
5. Имамвердиев С.Б., Талыбов Т.А. Выбор оперативного метода лечения у больных коралловидным нефролитиазом. *Урология*. 2016;2:18–22. [Imamverdiyev S.B., Talybov T.A. The choice of surgical treatment in patients with staghorn nephrolithiasis. *Urologiya*. 2016;2:18–22. (in Russian)]
6. Трусов П.В., Коган М.И., Хван В.К. Эффективность и безопасность мини-перкутанной нефролитотрипсии в лечении крупных и коралловидных камней почек. *Вестник урологии*. 2017;5(1):32–6. [Trusov P.V., Kogan M.I., Khvan V.K. The efficacy and safety of mini-percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of large and staghorn stones of the kidney. *Vestnik urologii*. 2017;5(1):32–6. (in Russian)]
7. Xu G., Wen J., Li Z. [et al.] A comparative study to analyze the efficacy and safety of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy for residual calculi after percutaneous nephrolithotripsy. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015;8(3):4501–7.
8. Галактионова Ю.П., Клоцман М.А., Усова Е.В., Макарян А.А. Послеоперационные осложнения после перкутанной нефролитотрипсии у пациентов с мочекаменной болезнью. В сборнике: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, III Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование»*. 2018;807–10. [Galaktionova YU.P., Klotzman M.A., Usova E.V., Makaryan A.A. Postoperative complications after percutaneous nephrolithotripsy in patients with urolithiasis. In the collection: *Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya. Materialy III Mezhduнародnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov, III Forum meditsinskikh i farmatsevticheskikh vuzov Rossii «Za kachestvennoye obrazovaniye»*. 2018;807–10. (in Russian)]
9. Доников И.Г., Симченко Н.И. Лечение послеоперационных осложнений в урологической практике путем эмболизации почечных артерий. *Реценз.* 2018;21(5):731–7. [Donikov I.G., Simchenko N.I. Treatment of postoperative complications in urological practice by embolization of renal arteries. *Retsept*. 2018;21(5):731–7. (in Russian)]
10. Poyraz N., Balasar M., Gökmen İ.E., Koç O., Sönmez M.G., Aydın A., Göger Y.E., Öztürk A. Clinical efficacy and safety of transcatheter embolization for vascular complications after percutaneous nephrolithotomy. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne*. 2017;12(4):403–8.
11. Simões Ferreira A.I., Gomes F.V., Bilhim T., Coimbra E. Embolization with Onyx® of an arterial pseudoaneurysm with an arteriovenous fistula complicating a percutaneous nephrolithotomy: A case report and review of literature. *Urol. Ann*. 2018;10(2):225–8.

Поступила 27.02.2021

Информация об авторах

Сулейманов С.И. (Suleymanov S.I.), <http://orcid.org/0000-0002-0461-9885>

Кадыров З.А. (Kadyrov Z.A.), <http://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Рамишвили В.Ш. (Ramishvili V.Sh.), <http://orcid.org/0000-0001-9431-3478>

Чувараян Г.А. (Chubarayan G.A.), канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ»

Мусохранов В.В. (Musokhranov V.V.), канд. мед. наук, врач-уролог ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ»

Бабкин А.С. (Babkin A.S.), врач-ординатор урологического отделения ГБУЗ «ГКБ №13 ДЗМ»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2021

Глебова Т.И., Кливлеева Н.Г., Лукманова Г.В., Сактаганов Н.Т., Онгарбаева Н.С.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА, ВЫДЕЛЕННЫХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ КАЗАХСТАНА В 2018–2019 ГОДАХ

ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии», 050010, Алматы, Казахстан

Цель. Изучение чувствительности казахстанских штаммов вируса гриппа A/H1N1 и типа B, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., к противовирусным препаратам. **Материал и методы.** Анализ чувствительности 20 штаммов вируса гриппа A/H1N1 и B проводили с химиопрепаратами: Ремантадин, Тамифлю, Арбидол и Ингавирин. Вирусы культивировали в аллантоисной полости развивающихся 10-дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч при 36 °С. Гемагглютинирующую активность определяли по общепринятой методике на 96-луночных планшетах с использованием 0,75% взвеси куриных эритроцитов, инфекционность вычисляли по методу L. Reed и H. Muench. Чувствительность штаммов вируса к различным концентрациям противовирусных препаратов оценивали по степени подавления репродукции 100 lg ЭИД₅₀/0,2 мл вируса на куриных эмбрионах. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. **Результаты.** Изучение чувствительности к химиопрепаратам показало гетерогенность популяции казахстанских вирусов гриппа A и B по этому признаку. Чувствительность к Тамифлю обнаружена у всех казахстанских штаммов вируса гриппа A/H1N1 и трех штаммов типа B (ингибирующая концентрация составляла 0,44–25,38 мкг/мл). Репродукция большинства вирусов эффективно ингибировалась препаратом Тамифлю в концентрации 0,68–3,23 мкг/мл. Для трех штаммов вируса A/H1N1 ингибирующая концентрация составила 7,23–25,38 мкг/мл. Ремантадин подавлял репродукцию вирусов в более высоких дозах (12,60–25,55 мкг/мл). К Арбидолу и Ингавирину все исследованные вирусы оказались резистентными. Один вирус гриппа типа B оказался слабо чувствительным к Ингавирину. **Выводы.** Гетерогенность популяции вирусов гриппа по чувствительности к противовирусным препаратам указывает на необходимость постоянного эпидемиологического надзора для выявления лекарственно-устойчивых вариантов.

Ключевые слова: вирус гриппа; штамм; резистентность; чувствительность к препаратам.

Для цитирования: Глебова Т.И., Кливлеева Н.Г., Лукманова Г.В., Сактаганов Н.Т., Онгарбаева Н.С. Чувствительность к противовирусным препаратам штаммов вируса гриппа, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 годах. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):276–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-276-281>

Для корреспонденции: Кливлеева Наиля Галиевна — канд. биол. наук, заведующая лабораторией биохимии вирусов; e-mail: i_nailya@list.ru

Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S.

SENSITIVITY OF INFLUENZA VIRUS STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS REGIONS OF KAZAKHSTAN IN 2018–2019 TO ANTIVIRAL DRUGS

LLC Research and Production Center of Microbiology and Virology, 050010, Almaty, Kazakhstan

The purpose of the study was to examine susceptibility of the Kazakhstan strains of influenza A/H1N1 and type B viruses, isolated from various regions of Kazakhstan in 2018–2019, to antiviral drugs. **Materials and methods.** The susceptibility analysis of 20 strains of influenza A/H1N1 and B viruses was carried out with chemotherapeutic agents including Remantadine, Tamiflu, Arbidol, and Ingavirin. Viruses were cultured in the allantoic cavity of developing 10-day-old chicken embryos for 48 hours at 36 °C. The hemagglutinating activity was determined according to the conventional method on 96-well plates using 0.75% chicken red blood cell suspension; the infectivity was calculated by the Reed-Muench method. The sensitivity of virus strains to different concentrations of antiviral drugs was evaluated by the level of reproductive suppression of 100 lg EID₅₀/0.2 ml of virus in chicken embryos. Statistical analysis was performed with the use of Microsoft Office Excel 2010 software. **Results.** A study of sensitivity to chemotherapeutic agents demonstrated heterogeneity of Kazakhstan 2018–2019 influenza A and B viruses population on this feature. The sensitivity to Tamiflu was found in all Kazakhstan strains of influenza A/H1N1 virus and three type B strains (inhibitory concentration was 0.44–25.38 µg/mL). The reproduction of most viruses was effectively inhibited by tamiflu at a concentration of 0.68–3.23 µg/mL. The inhibitory concentration for the three strains of A/H1N1 virus was 7.23–25.38 µg/mL. Remantadin inhibited the reproduction of viruses at higher doses (12.60–25.55 µg/mL). All viruses under study were resistant to Arbidol and Ingavirin. One type B influenza virus was found to be weakly sensitive to Ingavirin. **Conclusion.** The heterogeneity of the influenza virus population in their sensitivity to antiviral drugs indicates the need for constant epidemiological surveillance in order to identify drug-resistant variants.

Key words: influenza virus; strain; resistance; drug sensitivity.

For citation: Glebova T.I., Klivleyeva N.G., Lukmanova G.V., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S. Sensitivity of influenza virus strains isolated from various regions of Kazakhstan in 2018–2019 to antiviral drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):276–281. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-276-281>

For correspondence: Nailya G. Klivleyeva — PhD, Head of the Laboratory, Scientific Production Center for Microbiology and Virology; e-mail: i_nailya@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.05.2020

Грипп представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Вызывая ежегодные сезонные эпидемии и периодические пандемии, гриппозная инфекция приводит к развитию различных осложнений, основным из которых является вторичная бактериальная пневмония, нередко со смертельным исходом в группах риска. Ежегодно, по данным ВОЗ, фиксируются десятки миллионов случаев заболевания гриппом и до полумиллиона смертельных исходов [1].

Для практической медицины и вирусологии в плане создания вакцинных, диагностических и лечебных препаратов самой серьезной проблемой является способность возбудителя гриппа постоянно изменяться в процессе репликации. Сегментированная структура генома вируса гриппа способствует реассортации генов, зачастую приводящей к кардинальному изменению биологических свойств, таких как инфекционность и вирулентность [2–4]. Одной из важнейших характеристик вируса является его чувствительность к специфическим лекарственным средствам. Однако высокая мутационная изменчивость вирусов гриппа может способствовать быстрому приобретению устойчивости к лекарственным препаратам [5–7]. Поэтому изучение чувствительности вирусов гриппа к противовирусным препаратам необходимо для обоснования надлежащего применения лекарственных средств для терапии и профилактики гриппозной инфекции [8].

Химиотерапия вирусных инфекций возникла в конце 1960 гг. — начале 1970 гг., когда были установлены противовирусные свойства производных адамантана. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения химиопрепаратов, разрабатываются принципиально новые средства лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [9]. Эффективная стратегия по борьбе с гриппом предполагает применение этиотропных средств, оказывающих непосредственное воздействие на специфическую мишень — вирусный белок, участвующий в цикле репликации [10].

Наиболее широко применяемые в Казахстане лекарственные противогриппозные средства представлены четырьмя группами этиотропных препаратов [9]:

- блокаторы ионного канала — адамантаны, в том числе Ремантадин;
- ингибиторы нейраминидазы — Тамифлю (осельтамивир), Реленза (занамивир), Рапиваб (перамивир);
- специфический шаперон гемагглютинина — Арбидол (умифеновир);
- ингибиторы NP-белка — Ингавирин (витаглутам).

Целью настоящей работы явилось изучение чувствительности штаммов вируса гриппа A/H1N1 и типа B, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., к противовирусным препаратам.

Материал и методы

Вирусы. Для исследований использовали 17 штаммов вирусов гриппа A/H1N1 и три — вирусов гриппа типа B, выделенные в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг., а также референсные штаммы A/swine/Iowa/15/30, A/swine/USA/1976/31, A/New Jersey/8/76, A/So-

lomon Islands/03/06, A/California/04/09pdm и B/Shandong/07/97, хранящиеся в коллекции лаборатории биохимии вирусов ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии».

Противовирусные препараты. В экспериментах использовали следующие лекарственные средства:

- Ремантадин (100 мг/капсула, АО Olainfarm, Латвия);
- Тамифлю (75 мг/капсула, Cenexi SAS, Франция, упаковано F. Hoffmann-La Roche AG, Швейцария);
- Арбидол (100 мг/капсула умифеновира гидрохлорида моногидрата в пересчете на умифеновира гидрохлорид, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия);
- Ингавирин (90 мг/капсула имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты — витаглутама, ОАО «Валента Фармацевтика», Россия).

Вирусы культивировали в аллантоисной полости развивающихся 10-дневных куриных эмбрионов в течение 48 ч при 36 °С. Гемагглютинирующую активность определяли по общепринятой методике на 96-луночных планшетах с использованием 0,75% взвеси куриных эритроцитов [11]. Инфекционность вычисляли по методу L. Reed и H. Muench [12].

Чувствительность выделенных штаммов к различным концентрациям противовирусных препаратов оценивали по степени подавления репродукции 100 ЭИД₅₀/0,2 мл вируса на куриных эмбрионах. Препараты, растворенные в фосфатно-буферном растворе в концентрации 50 мг/мл, использовали в качестве исходных. Дозу препарата, подавляющую титр вируса в реакции гемагглютинации в 2 раза по сравнению с контролем, считали ингибирующей концентрацией (ИК₅₀) [13]. Для каждой комбинации концентраций препарата и вирусного материала проводили три независимых эксперимента.

Статистический анализ. При статистической обработке для всех серий результатов находили средние геометрические (geometric mean titer, GMT) и определяли их стандартные отклонения ($\pm$ SD) [14] с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 [15].

Результаты

Результаты изучения чувствительности казахстанских вирусов гриппа к химиопрепаратам в сравнении с референсными штаммами представлены в таблице.

Изучение чувствительности к химиопрепаратам показало гетерогенность популяции казахстанских вирусов гриппа А и В 2018–2019 гг. по этому признаку. Так или иначе, все штаммы вирусов гриппа показали чувствительность к Тамифлю, репродукция всех изолятов ингибировалась в дозах от $0,44 \pm 0,44$ до $25,38 \pm 1,5$ мкг/мл. Большая часть вирусов гриппа А и В (А/Алматы/04/18, А/Алматы/05/18, А/Караганда/14/18, А/Павлодар/20/18, А/Алматы/01/19, А/Алматы/04/19, А/Алматы/05/19, А/Павлодар/09/19, А/Павлодар/11/19, А/СКО/13/19, А/Караганда/23/19, А/Караганда/24/19, А/ВКО/39/19, А/ЗКО/41/19 В/Алматы/06/18, В/Алматы/07/18, В/Алматы/08/18) эффективно ингибировалась препаратом Тамифлю (ИК₅₀ = от 0,68 до 3,23 мкг/мл), причем штамм В/Алматы/08/18 проявил чувствительность исключи-

Чувствительность казахстанских и референсных штаммов вирусов гриппа к химиопрепаратам (GMT $\pm$ SD)

Вирус	Ингибирующая концентрация препарата, мкг/мл			
	Тамифлю	Ремантадин	Арбидол	Ингавирин
Казахстанские штаммы:				
A/Алматы/04/18 (H1N1)	3,23 $\pm$ 0,6	12,60 $\pm$ 0,6	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/05/18 (H1N1)	1,38 $\pm$ 0,9	12,88 $\pm$ 0,8	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Караганда/14/18 (H1N1)	1,90 $\pm$ 0,6	3,94 $\pm$ 1,0	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Атырау/17/18 (H1N1)	7,23 $\pm$ 0,5	3,90 $\pm$ 0,3	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Атырау/18/18 (H1N1)	12,98 $\pm$ 0,5	3,49 $\pm$ 0,3	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/19/18 (H1N1)	25,38 $\pm$ 1,5	13,23 $\pm$ 2,8	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/20/18 (H1N1)	0,70 $\pm$ 1,0	25,50 $\pm$ 3,0	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/01/19(H1N1)	0,67 $\pm$ 0,13	50,22 $\pm$ 0,03	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/04/19(H1N1)	3,11 $\pm$ 0,40	42,01 $\pm$ 8,13	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Алматы/05/19(H1N1)	1,84 $\pm$ 0,21	25,42 $\pm$ 0,08	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/09/19 (H1N1)	0,44 $\pm$ 0,44	25,08 $\pm$ 0,6	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Павлодар/11/19 (H1N1)	0,98 $\pm$ 0,9	25,50 $\pm$ 0,6	Не ингибирует	Не ингибирует
A/СКО/13/19(H1N1)	0,62 $\pm$ 0,06	25,55 $\pm$ 0,11	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Караганда/23/19(H1N1)	1,15 $\pm$ 0,09	50,17 $\pm$ 0,07	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Караганда/24/19(H1N1)	1,92 $\pm$ 0,07	50,26 $\pm$ 0,03	Не ингибирует	Не ингибирует
A/ВКО/39/19(H1N1)	0,97 $\pm$ 0,05	25,52 $\pm$ 0,11	Не ингибирует	Не ингибирует
A/ЗКО/41/19(H1N1)	1,28 $\pm$ 0,12	25,42 $\pm$ 0,08	Не ингибирует	Не ингибирует
B/Алматы/06/18	0,68 $\pm$ 1,0	15,13 $\pm$ 1,7	Не ингибирует	25,50 $\pm$ 0,6
B/Алматы/07/18	2,04 $\pm$ 1,1	25,38 $\pm$ 1,0	Не ингибирует	Не ингибирует
B/Алматы/08/18	1,22 $\pm$ 1,2	Не ингибирует	Не ингибирует	Не ингибирует
Референсные штаммы:				
A/swine/Iowa/15/30 (Hsw1N1)	6,51 $\pm$ 0,1	6,75 $\pm$ 0,2	Не ингибирует	Не ингибирует
A/swine/USA/1976/31(Hsw1N1)	6,60 $\pm$ 0,6	7,05 $\pm$ 0,1	Не ингибирует	Не ингибирует
a/New Jersey/8/76 (H1N1)	6,25 $\pm$ 0,1	12,65 $\pm$ 0,2	Не ингибирует	Не ингибирует
A/California/04/09 (H1N1) pdm	3,50 $\pm$ 0,02	Не ингибирует	Не ингибирует	Не ингибирует
A/Solomon Islands/03/06 (H1N1)	3,40 $\pm$ 0,02	6,4 $\pm$ 0,02	Не ингибирует	Не ингибирует
B/Shandong/07/97	9,31 $\pm$ 1,3	18,01 $\pm$ 1,2	25,85 $\pm$ 1,5	Не ингибирует

Примечание. Указана концентрация препарата, вызывающая снижение репродукции вируса в развивающихся куриных эмбрионах в 2 раза.

тельно к этому препарату. По данному признаку упомянутые изоляты сходны с референсными вариантами A/Solomon Islands/03/06 и B/Shandong/07/97, которые также более чувствительны к Тамифлю (ИК₅₀ = 3,40 и 9,31 мкг/мл соответственно). Менее чувствительными к Тамифлю были вирусы A/Атырау/17/18, A/Атырау/18/18 и A/Павлодар/19/18 (ИК₅₀ = от 7,23 до 25,38 мкг/мл).

В более высоких дозах подавлялись Ремантадином вирусы A/Алматы/04/18, A/Алматы/05/18, A/Павлодар/19/18, A/Павлодар/20/18, A/Алматы/05/19, A/Павлодар/09/19, A/Павлодар/11/19, A/СКО/13/19, A/ВКО/39/19, A/ЗКО/41/19, B/Алматы/06/18 и B/Алматы/07/18, ИК₅₀ которого для данных вирусов составила 12,60–25,55 мкг/мл. Штамм B/Алматы/08/18, аналогично эталону A/California/04/09 оказался резистентным к данному препарату. Три изолята (A/Атырау/17/18, A/Атырау/18/18 и A/Караганда/14/18), напротив, проявили большую чувствительность по отношению к Ремантадину (ИК₅₀ = 3,90, 3,49 и 13,23 мкг/мл) чем к Тамифлю (ИК₅₀ =

12,98, 7,23 и 25,08 мкг/мл соответственно). Вирус A/Караганда/14/18 оказался чувствительным и к Тамифлю (ИК₅₀ = 1,90 мкг/мл), и к Ремантадину (ИК₅₀ = 3,94 мкг/мл) аналогично эталонным вирусам (A/swine/Iowa/15/30, A/swine/USA/1976/31 и A/Solomon Islands/03/06).

К Арбидолу все исследованные вирусы оказались резистентными. К Ингавирину лишь один вирус (B/Алматы/06/18) оказался слабочувствительным (ИК₅₀ = 25,50 мкг/мл).

Таким образом, при изучении чувствительности по отношению к этиотропным химиопрепаратам вирусов, циркулировавших в 2018–2019 гг., установлена гетерогенность популяции казахстанских штаммов как среди вирусов гриппа A/H1N1, так и типа B.

Обсуждение

Амантадин и Ремантадин (α -метил-1-адамантан-метиламин) являются препаратами строго направленного действия на вирусоспецифическую мишень, ло-

кализованную в трансмембранной области минорного поверхностного белка М2 вирусов гриппа типа А. Они необратимо ингибируют М2-белок и тем самым останавливают поток протонов через мембраны вирионов. Препараты адамантана, блокируя функции ионных каналов, нарушают процесс «раздевания» вируса [16, 17]. Ремантадин можно отнести к категории выдающихся препаратов. Открытый относительно случайно, препарат являлся основным для лечения гриппа более 35 лет. Однако начиная с 1980 гг. эффективность его снижается из-за появления резистентных форм вирусов [9, 18]. В литературе представлены данные многочисленных исследований, свидетельствующие о резистентности вариантов пандемического штамма А/Н1N1/2009 к препаратам адамантанового ряда [19, 20]. Результаты изучения чувствительности казахстанских штаммов по отношению к Ремантадину показали, что большее число вирусов, подобно эталонному штамму А/California/04/09 pdm, проявили резистентность. В отличие от них штаммы А/Караганда/14/18, А/Атырау/17/18 и А/Атырау/18/18 оказались чувствительными к данному препарату.

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа А и В (Реленза, Тамифлю) для лечения гриппа применяются с 1999 г., когда была показана более чем 80% эффективность препаратов [20, 21]. Нейраминидаза — фермент, контролирующий процессы почкования и высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток путем отщепления остатков сиаловых кислот от олигосахаридов гемагглютинина. Кроме этого, нейраминидаза играет определенную роль в начальных стадиях проникновения вирусов гриппа в клетки, то есть в их инфицировании. Ингибиторы нейраминидазы взаимодействуют с активным центром фермента и являются конкурентными ингибиторами, нарушая процессы проникновения вирусов в клетку и почкования зрелых вирионов от мембран инфицированных клеток. Применение осельтамивира приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, уменьшает проявление симптомов заболевания на 30–38% и на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа. Препарат хорошо переносится больными и на 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска [9, 17]. В силу этого ингибиторы нейраминидазы, в особенности Тамифлю, широко используются при лечении гриппа. Однако в последнее время появляются сведения о приобретении вирусами гриппа устойчивости к данному препарату [22, 23].

В проведенных исследованиях все штаммы вирусов гриппа А/Н1N1 и В, как референсные, так и казахстанские, показали чувствительность к Тамифлю. Препарат в низких значениях ИК₅₀ эффективно подавлял репродукцию на куриных эмбрионах почти всех вирусов, взятых в эксперимент, за исключением трех штаммов: А/Атырау/17/18, А/Атырау/18/18 и А/Павлодар/19/18, которые можно охарактеризовать, как среднечувствительные по отношению к данному препарату.

Помимо препаратов прямого противовирусного действия, в России с той же целью используются вещества,

обладающие комбинированным механизмом активности [24]. Одним из эффективных российских противовирусных препаратов для лечения гриппа и других ОРВИ считается Арбидол (умифеновир) [25]. В литературе имеется ряд упоминаний об эффективности Арбидола по отношению к вирусам гриппа и отсутствию резистентных к нему штаммов [26]. Препарат действует на ранних стадиях репродукции вируса. Механизм действия Арбидола заключается в индукции конформационных изменений поверхностного белка гемагглютинина, тем самым нарушении слияния вирусной липидной оболочки с мембранами эндосом, необходимого для высвобождения вирусного нуклеокапсида и начала транскрипции вирусного генома [27]. Другой препарат этого класса — Ингавирин — является ингибитором олигомеризации белка NP вирусов гриппа [24, 28]. Однако есть мнение о том, что его терапевтическая эффективность обусловлена не прямым вирусоспецифическим действием, а иными фармакологическими эффектами. В частности, Ингавирин оказывает выраженное противовоспалительное действие [5]. Вопреки имеющимся данным об эффективности применения Арбидола и Ингавирина для лечения гриппа, в нашей работе не удалось выявить их ингибирующего действия к казахстанским вирусам гриппа, взятым в эксперимент.

В последнее время появляются литературные данные об изоляции резистентных штаммов из проб, полученных у пациентов, которые ранее не принимали специфические противовирусные средства, что можно объяснить передачей таких штаммов от человека к человеку [29]. Устойчивость вирусов гриппа к противовирусному препарату обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью для его действия [30, 31], и развивается при многократном использовании данного лекарственного средства [32, 33].

Выводы

При изучении чувствительности казахстанских штаммов вируса гриппа А/Н1N1 и типа В 2018–2019 гг. к противовирусным препаратам установлена гетерогенность популяции по этому признаку. В отношении противогриппозного препарата Тамифлю все штаммы проявили чувствительность. Резистентность к Ремантадину выявлена у большего числа казахстанских вирусов (кроме А/Караганда/14/18, А/Атырау/17/18 и А/Атырау/18/18), к Арбидолу и Ингавирину — у всех вирусов.

Полученные результаты указывают на необходимость выявления лекарственно-устойчивых вариантов вирусов гриппа, что требует проведения постоянного эпидемиологического надзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ВОЗ. Грипп. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). [WHO. In-

- fluenza. [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). (in Russian)]
2. Gregory V. Emergence of influenza A H1N2 reassortant viruses in the human population during 2001. *Virology*. 2002;300(1):1–7.
 3. Xu X. International circulation of human influenza A (H1N2) reassortant viruses during the 2001–2002 influenza season. *J. Infect. Dis.* 2002;186(10):490–493.
 4. Киселев О.И., Малый В.П., Зарубабаев В.В., Коваленко А.Л., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. и др. Грипп А/Н1Н1 как типичная эмерджентная инфекция. [Электронный ресурс] URL: <https://medi.ru/info/426/>. [Kiselev O.I., Malyy V.P., Zarubabaev V.V., Kovalenko A.L., Sologub T.V., Romantsov M.G. et al. Influenza A/H1N1 as a typical emergent infection. [Electronic resource]. URL: <https://medi.ru/info/426/> (in Russian)]
 5. Еропкин М.Ю., Коновалова Н.И., Лобова Т.Г. Антигенная изменчивость вирусов гриппа — причина ежегодных эпидемий. В кн.: Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:48–61. [Eropkin M.Yu., Kononova N.I., Lobova T.G. Antigenic variability of influenza viruses is the cause of annual epidemics. In the book: Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I., ed. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical Information Agency; 2012:48–61. (in Russian)]
 6. Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В. Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа — современное состояние. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;5:26–32. [Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Sologub T.V. Kiselev O.I. Chemotherapy for the treatment of influenza — the current state. *Epidemiology and Infectious diseases*. 2013;5:26–32. (in Russian)]
 7. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006;5(12):1015–1025.
 8. ВОЗ. Грипп. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/ [WHO. Flu. Guided In fections Surveillance Standards. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/ (in Russian)]
 9. Деева Э.Г., Киселев О.И. Современные противовирусные химиопрепараты и принципы химиотерапии при гриппе. В кн.: Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:315–355. [Deeva E.G., Kiselev O.I. Modern antiviral chemotherapy and the principles of chemotherapy for influenza. In the book: Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I., ed. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical Information Agency; 2012:315–355. (in Russian)]
 10. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. 2002;1–266.
 11. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: WHO Press. 2011:153. [Electronic resource]. URL: <http://apps.who.int/bookorders/MDIbookPDF/Book/11500806.pdf?ua=1>
 12. Reed L. and Muench H. A simple method of estimation fifty percent and pints. *J. Amer. Hyg.* 1938;27:493–497.
 13. Хабриев Р.У. ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., Медицина, 2005:832. [Khabriev R.U. ed. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M., Medicine, 2005:832. (in Russian)]
 14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998:459. [Glants S. Biomedical statistics. Translation from English. Moscow: Practice, 1998:459. (in Russian)]
 15. Статистический анализ в MS Excel. [Электронный ресурс] URL: <https://statanaliz.info/>. [Statistical analysis In MS Excel. [Electronic resource]. URL: <https://statanaliz.info/> (in Russian)]
 16. Hay A.J., Wolstenholme A.J., Skehel J.J. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J.* 1985;4(11):3021–3024.
 17. Зарубаев В.В. Проблемы устойчивости вирусов гриппа к химиопрепаратам. В кн.: Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:355–382. [Zarubae V.V. Problems of resistance of influenza viruses to chemotherapy drugs. In the book: Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I., ed. Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical Information Agency, 2012:355–382. (in Russian)]
 18. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). *Антибиотики и химиотерапия*. 2008;53(7–8):27–30. [Loginova S.Ya., Borisevich S.V., Maksimov V.A., Bondarev V.P., Nebol'sin V.E. The study of the therapeutic effectiveness of the new domestic drug Ingavirin® against the causative agent of influenza A (H3N2). *Antibiotics and chemotherapy*. 2008;53(7–8):27–30. (in Russian)]
 19. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A(H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009;58:433–435.
 20. Романовская А.А., Дурыманов А.М., Шаршов К.А., Зайковская А.В., Суслопаров И.М., Шестопалов А.М., и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А(H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(5–6):41–47. [Romanovskaya A.A., Durymanov A.M., Sharshov K.A., Zaykovskaya A.V., Susloparov I.M., Shestopalov A.M., et al. A study of the sensitivity of influenza A (H1N1) viruses that caused diseases in April–May 2009 to antiviral drugs in MDCK cell culture. *Antibiotics and chemotherapy*. 2009;54(5–6):41–47. (in Russian)]
 21. Деева Э.Г., Мельникова Т.И. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;4(47):37–43. [Deeva E.G., Mel'nikova T.I. Antiviral drugs for the prevention and treatment of influenza. *Epidemiology and vaccination*. 2009;4(47):37–43. (in Russian)]
 22. Nakazawa M., Kadowaki S.E., Watanabe I., Kadowaki Y., Takei M., Fukuda H., PA subunit of RNA polymerase as a promising target for anti-influenza virus agents. *Antiviral. Res.* 2008;78:194–201.
 23. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir — 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. [Electronic resource]. URL: www.who.int
 24. Шмелева Н.П., Грибкова Н.В., Яцышина С.Б., Миненко А.Н. Чувствительность к ремантадину и озелтамивиру вирусов гриппа А, изолированных на территории Республики Беларусь. *Военная медицина*. 2008;4:95–98. [Shmeleva N.P., Gribkova N.V., Yatsyshina S.B., Minenko A.N. Sensitivity to remantidine and oseltamivir of influenza A viruses isolated on the territory of the Republic of Belarus. *Military medicine*. 2008;4:95–98. (in Russian)]
 25. Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В., Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа — современное состояние. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013;5:26–32. [Deeva E.G., Mel'nikova T.I., Sologub T.V., Kiselev O.I. Chemotherapy for the treatment of influenza — the current state. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;5:26–32. (in Russian)]
 26. Еропкин М.Ю., Соловский М.В., Смирнова М.Ю., Брюзжикова Т.С., Гудкова Т.М., Коновалова Н.И. Синтез и биологическая активность водорастворимых полимерных комплексов Арбидола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(10):37–31. [Eropkin M.Yu., Solovskiy M.V., Smirnova M.Yu., Bryuzzhikova T.S., Gudkova T.M., Kononova N.I. Synthesis and biological activity of water-soluble polymer complexes of Arbidol. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2009;43(10):37–31. (in Russian)]
 27. Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленева И.А., Гудова Н. В., Кондратьева Т.В. и др. Изучение чувствительности пандемических вирусов гриппа А 2009 H1N1 и высоковирулентных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противовирусным химиопрепаратам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(3–4):3–9. [Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Leneva I.A., Gudova N. V., Kondrat'eva T. V. et al. Study of the sensitivity of pandemic influenza A 2009 H1N1 viruses and highly virulent avian influenza viruses A (H5N1) to influenza chemotherapy drugs. *Antibiotics and chemotherapy*. 2011;56(3–4):3–9. (in Russian)]
 28. Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Штро А.А., Гаршинина А.В., Мелешкина И.А., Карпинская Л.А. и др. Разработка новых препаратов против вируса гриппа на основе синтетических и природных соединений. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):30–36. [Zarubae V.V., Anfimov P.M., Shtro A.A., Garshinina A.V., Meleshkina I.A., Karpinskaya L.A. et al. Development of new drugs against influenza virus based on synthetic and natural compounds. *Questions of virology*. 2012;57(6):30–36. (in Russian)]
 29. Соболев И.А., Романовская А.А., Курская О.Г., Дурыманов А.Г., Шестопалов А.М., Ильичева Т.Н. Чувствительность вирусов

- гриппа (сезон 2008–2009 гг.) к противовирусным препаратам. *Вестник НГУ. Серия биология, клиническая медицина*. 2011;9(3):13–19. [Sobolev I.A., Romanovskaya A.A., Kurskaya O.G., Durymanov A.G., Shestopalov A.M., Il'icheva T.N. The sensitivity of influenza viruses (season 2008–2009) to antiviral drugs. *Bulletin of NSU. Series biology, clinical medicine*. 2011;9(3):13–19. (in Russian)]
30. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленева И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;1:88–96. [Kiselev O.I., Maleev V.V., Deeva E.G., Leneva I.A., Sel'kova E.P., Osipova E.A., Obukhov A.A., Nadorov S.A., Kulikova E.V. Clinical efficacy of Arbidol (umifenovir) in adult influenza therapy: interim results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled ARBITR study. *Therapeutic Archive*. 2015;1:88–96. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201587188-96
31. Коротецкий И.С., Зубенко Н.В., Швидко С.В. Анализ структурных изменений генов вируса гриппа А, ответственных за формирование фенотипа устойчивости к лекарственным препаратам. В кн.: *Вклад микробиологии и вирусологии в современную биоиндустрию: Материалы международной научной конференции*. Алматы, 2016:284–285. [Korotetskiy I.S., Zubenko N.V., Shvidko S.V. Analysis of structural changes In influenza A virus genes responsible for the formation of the drug resistance phenotype. In: *Contribution of Microbiology and Virology to the Modern Bioindustry: Proceedings of an International Scientific Conference*. Almaty, 2016:284–285. (in Russian)]
32. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007:256. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. Immunopathogenesis options for acute infections in children. St. Petersburg: Foliant, 2007:256. (in Russian)]
33. Beigel J., Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral. Research*. 2008;78:91–102.

Поступила 14.05.2020

Информация об авторах

Глебова Т.И. (Glebova T.I.), <https://orcid.org/0000-0002-1139-9868>
Кливлеева Н.Г. (Klivleyeva N.G.), <https://orcid.org/0000-0002-4094-137X>
Лукманова Г.И. (Lukmanova G.V.), <https://orcid.org/0000-0002-9809-6674>
Сактаганов Н.Т. (Saktaganov N.T.), <https://orcid.org/0000-0001-6526-956X>
Онгарбаева Н.С. (Ongarbayeva N.S.), <https://orcid.org/0000-0001-9022-331X>

Фармакотерапия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Трегубов В.Г.¹, Хилькевич П.В.¹, Шубитидзе И.З.², Покровский В.М.¹, Юхнова Н.В.¹

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА И КАРВЕДИЛОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, 350012, Краснодар, Россия

Цель. Сравнить влияние комбинированной терапии с применением небиволола или карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ). **Материал и методы.** В исследовании участвовало 80 пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ, которых рандомизировали в две группы для лечения небивололом ($7,7 \pm 2,4$ мг/сут, $n = 40$) или карведилолом ($30,5 \pm 8,7$ мг/сут, $n = 40$). В составе комбинированной терапии назначались квинаприл ($13,7 \pm 2,7$ мг/сут, $n = 40$ и $13,5 \pm 2,6$ мг/сут, $n = 40$), а при наличии показаний — аторвастатин ($15,3 \pm 4,6$ мг/сут, $n = 17$ и $16,2 \pm 5,2$ мг/сут, $n = 17$) и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке ($96,4 \pm 13,4$ мг/сут, $n = 13$ и $93,8 \pm 13,3$ мг/сут, $n = 13$) соответственно. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса (РАС) (с использованием пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиоскопия, тредмил-тест, тест шестиминутной ходьбы, субъективная оценка качества жизни, определение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, суточное мониторирование артериального давления. **Результаты.** Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. В сравнении с карведилолом небиволол отличался более выраженным позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. **Заключение.** У пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ в составе комбинированной терапии применение небиволола в сравнении с карведилолом может быть предпочтительней ввиду более выраженного положительного влияния на функциональное состояние.

Ключевые слова: функциональное состояние; небиволол; карведилол.

Для цитирования: Трегубов В.Г., Хилькевич П.В., Шубитидзе И.З., Покровский В.М., Юхнова Н.В. Влияние небиволола и карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):282–287. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-282-287>

Для корреспонденции: Хилькевич Павел Владимирович — аспирант кафедры нормальной физиологии; e-mail: vitiorus@mail.ru

Tregubov V.G.¹, Khilkevich P.V.¹, Shubitidze I.Z.², Pokrovskii V.M.¹, Yukhnova N.V.¹

EFFECT OF NEBIVOLOL AND CARVEDILOL ON THE FUNCTIONAL STATE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russia²Regional Clinical Hospital №2 of the Ministry of Health of Krasnodar Krai, 350012, Krasnodar, Russia

Objective. Compare the effect of combination therapy with nebivolol or carvedilol on the functional state of patients with chronic heart failure (CHF) and preserved ejection fraction (pEF) of the left ventricle (LV). **Material and methods.** The study involved 80 patients with diastolic CHF, who were randomized into two groups. In group I was appointed of nebivolol (7.7 ± 2.4 mg/day, $n = 40$), in group II — carvedilol (30.5 ± 8.7 mg/day, $n = 40$). As part of the combination therapy, quinapril was prescribed (13.7 ± 2.7 mg/day, $n = 40$ and 13.5 ± 2.6 mg/day, $n = 40$), and if indicated — atorvastatin (15.3 ± 4.6 mg/day, $n = 17$ and 16.2 ± 5.2 mg/day, $n = 17$) and acetylsalicylic acid in the intestinal soluble shell (96.4 ± 13.4 mg/day, $n = 14$ and 93.8 ± 13.3 mg/day, $n = 13$), respectively. Initially and after 6 months of therapy were carried out: quantitative assessment of regulatory-adaptive status (RAS) (by means of a sample of cardiac-respiratory synchronism), echocardiography, treadmill test, test with a six-minute walk, subjective assessment of quality of life, determination of the level of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide in blood plasma, daily monitoring of blood pressure. **Results.** Both schemes of combined therapy comparably improved the structural and functional state of the heart, controlled arterial hypertension. In comparison with carvedilol, nebivolol differed positive effect on the RAS, more increased tolerance to physical activity and improved quality of life. **Conclusion.** In patients with CHF pEF LV in combination therapy, the use of nebivolol, in comparison with carvedilol, may be preferable due to the more pronounced positive effect on the functional state.

Key words: functional stat; nebivolol; carvedilol.

For citation: Tregubov V.G., Khilkevich P.V., Shubitidze I.Z., Pokrovskii V.M., Yukhnova N.V. Effect of nebivolol and carvedilol on the functional state of patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):282–287. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-282-287>

For correspondence: Pavel V. Khilkevich — assistant professor of the Department of Normal Physiology; e-mail: vitiorus@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 29.05.2121

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на совершенствование методов инструментальной диагностики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН сопряжена с высокой смертностью и необходимостью госпитализаций при декомпенсации. В исследовании ЭПОХА-ХСН сохраненная фракция выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявлена у 57% больных ХСН [1]. При этом основными факторами риска развития ХСН с сФВ ЛЖ являлись гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Известно, что гипертрофия кардиомиоцитов, являясь компенсаторным механизмом, сопряжена с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Увеличение массы миокарда приводит к уменьшению его эластичности и снижению скорости наполнения в диастолу. Прогрессирующая диастолическая дисфункция ЛЖ активирует нейрогуморальные системы, прежде всего, симпатoadреналовую [2]. Токсическое действие катехоламинов на миокард запускает генетические механизмы ремоделирования ЛЖ, повышает периферическое сосудистое сопротивление, индуцирует оксидативный стресс [3].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — основной класс препаратов, улучшающий отдаленный прогноз у пациентов с ХСН на фоне ГБ и ИБС. Благодаря оптимизации диастолической функции и функции автономной нервной системы, антиаритмическому и антиангинальному действиям, БАБ приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ, снижают риск внезапной сердечной смерти [4].

Группа БАБ гетерогенна. Различное химическое строение и дополнительные свойства БАБ могут приводить к неодинаковым клиническим эффектам и, соответственно, разнонаправленному воздействию на функциональное состояние пациента. В связи с этим для контроля результативности терапии требуются чувствительные методы диагностики, учитывающие не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние целостного организма. В этой связи, наряду с определением толерантности к физической нагрузке и качества жизни, целесообразно учитывать и способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — это многоуровневая реакция вегетативной нервной системы, оценка функционального состояния организма будет дополнена представлением о комплексном вегетативном взаимодействии.

Для объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба ба-

зируется на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, способности произвольного управления ритмом дыхания, взаимном участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [5].

Влияние БАБ с различными фармакохимическими свойствами на функциональное состояние пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ранее не изучалось.

Цель исследования: сравнить влияние комбинированной терапии с применением небиволола или карведилола на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения (2016–2018 гг.), в нем участвовали 80 человек в возрасте от 30 до 70 лет, которые в течение двух недель не принимали ни один из препаратов тестируемых групп.

Критерии включения: ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) и сФВ ЛЖ (более 50%) на фоне ГБ III стадии или ее сочетания с ИБС. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с протоколом.

Критерии исключения: ХСН III–IV ФК по классификации НЮНА, сФВ ЛЖ менее 50%, артериальная гипертензия третьей степени, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, беременность и лактация.

Методом случайной выборки пациенты рандомизированы в две группы. В первой группе ($n = 40$) назначался небиволол. Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут и титровалась с интервалом 2–4 нед. до 10 мг/сут. Во второй группе ($n = 40$) применялся карведилол. Начальная доза карведилола составила 12,5 мг/сут и титровалась с интервалом 2–4 нед. до 50 мг/сут. В составе комбинированной терапии все пациенты получали квинаприл. Дозы препаратов подбирались с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости. При наличии показаний назначались аторвастатин (Липримар фирмы Pfizer, США) ($15,3 \pm 4,6$ мг/сут, $n = 17$) и 16,2 $\pm$ 5,2 мг/сут, $n = 17$) и ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке ($96,4 \pm 13,4$ мг/сут, $n = 14$) и 93,8 $\pm$ 13,3 мг/сут, $n = 13$) соответственно (табл. 1).

Исходно и через 6 месяцев терапии выполнялось комплексное обследование (табл. 2), проводились повторные визиты к исследователю для контроля результативности терапии.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ или ее сочетания с ИБС и дозы применяемых фармакопрепаратов (M ± SD)

Показатель	Небиволол (n = 40)	Карведилол (n = 40)
Возраст, годы	56,5 ± 8,4	55,6 ± 6,4
Пол, мужчины/женщины	19/21	20/20
Длительность гипертонической болезни, годы	7,6 ± 2,5	7,5 ± 2,4
Длительность ишемической болезни сердца, годы	5,5 ± 1,4	5,7 ± 1,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 ± 5,2	28,6 ± 4,7
Ожирение, человек:		
– 1-й степени	6	8
– 2-й степени	2	3
Сахарный диабет 2-го типа (без медикаментозной коррекции), человек	2	3
Суточная доза бета-адреноблокаторов, мг	7,7 ± 2,4	30,5 ± 8,7
Суточная доза квинаприла, мг	13,7 ± 2,7	13,5 ± 2,6

Таблица 2

Методы исследования

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба сердечно-дыхательного синхронизма [6]	ВНС МИКРО (Россия)	Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса
Эхокардиоскопия	ALOKA SSD 5500 (Япония)	Оценка структурного и функционального состояния сердца
Тредмил-тест	SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария)	Выявление скрытой коронарной недостаточности и оценка толерантности к физической нагрузке
Тест шестиминутной ходьбы		Определение функционального класса хронической сердечной недостаточности
Определение концентрации NT-proBNP в плазме крови	COBASE (Швейцария)	Верификация хронической сердечной недостаточности, оценка ее выраженности и контроль результативности терапии
Анкетирование	Миннесотский опросник для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (MLHFQ)	Оценка субъективного восприятия качества жизни
Суточное мониторирование артериального давления	BPLab (Россия)	Определение суточного профиля артериального давления

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №5 от 20.01.17).

Статистическая обработка проводилась с применением программы Statistica 8.0 с расчетом стандартного отклонения средней арифметической (SD), средней арифметической (M) и *t*-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

По данным пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, опросника MLHFQ назначение небиволола, в сравнении с карведилолом, сопровождалось более выраженными повышением РАС, толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни. Обе схемы лечения в равной степени снижали уровень NT-proBNP в плазме крови (табл. 3, 4).

По результатам суточного мониторирования артериального давления целевые гипотензивные эффекты достигнуты в обеих группах.

По данным эхокардиоскопии на фоне терапии с использованием небиволола и карведилола отмечалось сопоставимое уменьшение гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах (табл. 5, 6).

Побочные эффекты зарегистрированы в 10% случаев применения небиволола: сонливость ($n = 1$), тошнота ($n = 2$), сухой кашель ($n = 1$). При приеме карведилола побочные эффекты отмечались в 15% случаев: сонливость ($n = 2$), кожный зуд ($n = 2$), сухой кашель ($n = 2$). Указанные проявления носили слабовыраженный и временный характер, не требовали отмены препарата или исключения из исследования.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с диастолической ХСН (I–II ФК) на фоне ГБ при монотерапии метопрололом сук-

Таблица 3

Результаты пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, определение уровня NT-proBNP в плазме крови и Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ($n = 40$) на фоне применения небиволола ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс регуляторно-адаптивного статуса	51,5 ± 13,4	65,6 ± 12,5	< 0,01	27,4
Двойное произведение	275,8 ± 48,7	215,2 ± 35,7	< 0,01	-22
Предельная нагрузка, METs	4,8 ± 0,4	6,9 ± 1,1	< 0,05	43,8
Расстояние шестиминутной ходьбы, м	382,5 ± 45,1	451,4 ± 50,1	< 0,05	18
Миннесотский опросник качества жизни, баллы	35,0 ± 10,5	15,9 ± 4,1	< 0,05	-54,6
NT-proBNP, пг/мл	193,5 ± 60,6	163,5 ± 44,7	< 0,05	-15,5

Таблица 4

Результаты пробы СДС, тредмил-теста, теста ШМХ, определение уровня NT-proBNP в плазме крови и Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ($n = 40$) на фоне применения карведилола ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс регуляторно адаптивного статуса	51,5 ± 13,3	62,6 ± 15,7	< 0,01	21,6
Двойное произведение	258,5 ± 47,4	207,8 ± 36,4	< 0,01	-19,6
Предельная нагрузка, METs	5,2 ± 1,3	5,9 ± 1,3	< 0,01	13,5
Расстояние шестиминутной ходьбы, м	384,8 ± 44,2	450,2 ± 50,1	< 0,05	17
Миннесотский опросник качества жизни, баллы	35,2 ± 10,6	20,9 ± 6,0	< 0,01	-40,6
NT-proBNP, пг/мл	203,4 ± 40,6	178,4 ± 44,6	< 0,05	-12,3

Таблица 5

Результаты эхокардиоскопии пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ($n = 40$) на фоне применения небиволола ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс массы миокард левого желудочка, г/м ²	101,8 ± 9,8	95,4 ± 9,0	< 0,01	-6,3
Задняя стенка левого желудочка, мм	9,3 ± 1,3	8,6 ± 1,0	< 0,01	-7,5
Межжелудочковая перегородка, мм	10,9 ± 2,0	10,1 ± 1,4	< 0,01	-7,3
V_E , см/с	70,2 ± 9,3	76,7 ± 7,7	< 0,01	9,3
V_A , см/с	70,5 ± 5,9	60,2 ± 9,0	< 0,05	-14,6
Ve' , см/с	7,2 ± 1,2	8,9 ± 1,9	< 0,01	23,6
V_E/Ve'	10,0 ± 2,5	9,0 ± 2,0	< 0,01	-10
DT_E , мс	238,4 ± 34,3	293,4 ± 56,3	< 0,01	23,1

Примечание: V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; Ve' — пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока E.

Таблица 6

Результаты эхокардиоскопии пациентов с ХСН и сФВ ЛЖ ($n = 40$) на фоне применения карведилола ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	p	Динамика показателей, %
Индекс массы миокард левого желудочка, г/м ²	102,6 ± 12,3	95,5 ± 9,0	< 0,01	-6,9
Задняя стенка левого желудочка, мм	9,6 ± 1,4	8,9 ± 1,0	< 0,01	-7,3
Межжелудочковая перегородка, мм	12,3 ± 1,8	11,3 ± 1,4	< 0,01	-8,1
V_E , см/с	98,7 ± 5,7	85,8 ± 8,4	< 0,01	-13,1
V_A , см/с	70,4 ± 5,8	60,4 ± 9,2	< 0,05	-14,2
Ve' , см/с	7,4 ± 1,1	8,8 ± 1,8	< 0,01	18,9
V_E/Ve'	13,4 ± 2,4	11,8 ± 2,0	< 0,01	-11,9
DT_E , мс	242,4 ± 35,7	295,6 ± 57,3	< 0,01	21,9

Различие в динамике показателей между группами (M ± SD)

Показатель	Небиволол (n = 40)	Карведилол (n = 40)	p
Индекс регуляторно-адаптивного статуса, Δ	15,1 ± 7,9	8,7 ± 14,3	< 0,01
Миннесотский опросник качества жизни, Δ баллы	–19,1 ± 7,8	–14,1 ± 7,6	< 0,01
Предельная нагрузка, Δ METs	2,1 ± 1,3	1,2 ± 1,3	< 0,05

цинатом и адекватном контроле артериальной гипертензии, кардиопротективные эффекты не сопровождаются повышением РАС. При этом отсутствие должного контроля артериальной гипертензии способствовало снижению РАС. Монотерапия квинаприлом в обоих случаях приводила к повышению РАС [7]. У больных с систолической ХСН (III ФК) на фоне ГБ и/или ишемической болезни сердца комплексная терапия с применением метопролола сукцината и квинаприла характеризовалась позитивным влиянием на органы-мишени и повышением РАС [8]. У людей в возрасте от 17 до 65 лет выявлена односторонняя динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола [9]. У женщин РАС зависел от тяжести гестоза и отличался при нормально протекающей беременности [10]. У людей с высоким уровнем тревожности отмечался низкий РАС [11]. Аэробная нагрузка не изменяла РАС, он в большей степени повышался после нагрузки анаэробной, в меньшей — после смешанной [12]. РАС снижался при депрессии. Устойчивые к стрессу флегматики и сангвиники имели более высокий РАС, чем меланхолики и холерики [13]. Показана зависимость РАС от природы желудочковых аритмий, наличия морфофункциональных кардиальных нарушений и возможного прогноза [14].

По влиянию на РАС выявлены преимущества терапии бета-адреноблокаторами с различными фармакохимическими свойствами у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, пароксизмальными фибрилляцией предсердий и суправентрикулярной тахикардией [15–17]. В нашем исследовании обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. В сравнении с карведилолом небиволол отличался более выраженным позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Мы предполагаем, что данный результат связан с высокой кардиоселективностью препарата, которая обеспечивает менее выраженное негативное влияние на автономную нервную систему. Кроме того, небиволол, являясь донатором оксида азота, способствует регрессу эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из главных причин диастолической недостаточности ЛЖ.

Последующее изучение функционального состояния может быть полезным для проведения дифференцированного разбора показателей клинического и специальных методов исследований как в прогностическом, так и в лечебном направлениях.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые кардиопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты.

2. В сравнении с карведилолом небиволол отличался более выраженным позитивным действием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

3. Применение небиволола у пациентов с диастолической ХСН и на фоне ГБ может быть предпочтительнее карведилола, учитывая более выраженное положительное влияние на функциональное состояние.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Журнал сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. [Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Münzel T., Gori T., Keaney J.F. et al. Response to Letters Regarding Article, Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2019;132(16):205–6.
3. Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):615–21. [Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovcev I.A. Role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):615–21. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886
4. Покровский В.М., Потягало Е.Г., Абушкевич В.Г. и соавт. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук*. 2003;34(3):68–77. [Pokrovskii V.M., Potiagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: detection in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the body. *Advances in physiological sciences*. 2003;34(3):68–77. (in Russian)]
5. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;53(15):1–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.013
6. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и соавт. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, патент № 86860, 2009 г. [Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in humans. Russia, patent № 86860, 2009. (in Russian)]

7. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Влияние антигипертензивной терапии на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функциональных классов. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(5):46–51. [Kanorskyi S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. antihypertensive therapy effects on regulatory and adaptive status of patients with functional class I–II chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(5):46–51. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-5-46-51
8. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2015;93(11):22–8. [Tregubov V.G., Kanorsky S.G., Pokrovskii V.M. Quantitative assessment of the regulatory-adaptive status in determining the prognosis for systolic chronic heart failure. *Clinical Medicine*. 2015;93(11):22–8. (in Russian)]
9. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J. Integ. Neurosci.* 2016;15(1):19–35. DOI: 10.1142/S0219635216500060
10. Пенжоян, М.А., Гудков Г. В., Кривоносорова Н.В. Оценка регуляторно-адаптивного статуса беременных женщин, прошедших психофизиологическую подготовку. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;6(120):108–13. [Penzhoyan M.A., Gudkov G.V., Krivonosova N.V. Assessment of the regulatory and adaptive status of pregnant women who have undergone psychophysiological preparation. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2010;6(120):108–13. (in Russian)]
11. Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П. и соавт. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке стрессоустойчивости человека. *Фундаментальные исследования*. 2017;9(2):287–289. [Puchniak D.V., Mingalev A.N., Patakhov P.P. et al. Parameters of a sample of cardio-respiratory synchronism in the evaluation of stress tolerance of human. *Basic research*. 2017; 9 (2):287–289. (in Russian)]
12. Дробышева О.М., Абушкевич В.Г. Оценка повышения уровня стрессоустойчивости у студентов-юношей после аутогенной тренировки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(5):46–51. [Drobysheva O.M., Abushkevich V.G. Evaluation of stress resistance among young men after autogenous training. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(5):46–51 (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-46-51
13. Кийек О.В. Влияние производственной практики на адаптационные возможности обучающихся по профессии токарь. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(1):108–13. [Kiyok O.V. Effect of internship on the adaptive possibilities of turner trainees. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(1):108–13. (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-108-113
14. Трегубов В.Г., Макухин В.В., Дурбанов С.А. Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковой экстрасистолией органической и функциональной природы. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2005;3(4):127–9. [Tregubov V.G., Makukhin V.V., Durbanov S.A. Pokazатели serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u patsientov s zheludochkovoï ekstrasistoliei organicheskoi i funktsional'noi prirody. *Kuban scientific medical Bulletin*. 2005;3 (4):127–9. (in Russian)]
15. Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):51–6. [Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):51–6. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-51-56
16. Трегубов В.Г., Еремина М.А., Канорский С.Г., Покровский В.М. Сравнение эффективности терапии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(2):46–51. [Tregubov V.G., Eremina M.A., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Comparison of treatment efficacy in paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):46–51. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-46-51
17. Нажалкина Н.М., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией и гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2017;57(1S):345–54. [Nazhalkina N.M., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprolol and sotalol in patients with hypertensive disease and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Kardiologiya*. 2017;57(1S):345–54. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.239

Поступила 29.05.2021

Сведения об авторах

Трегубов Виталий Германович (Tregubov V.G.) — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов КубГМУ
Хилькевич Павел Владимирович (Khilkevich P.V.) — аспирант кафедры нормальной физиологии КубГМУ
Шубитидзе Иосиф Зурабович (Shubitidze I.Z.) — врач-кардиолог ККБ №2
Покровский Владимир Михайлович (Pokrovskii V.M.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КубГМУ
Юхнова Наталия Владимировна (Yukhnova N.V.) — студент пятого курса лечебного факультета КубГМУ

В помощь практическому врачу

© ЛЕБЕДЕВА О.Д., 2021

Лебедева О.Д.

ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН И АКВАТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОГРАММАХ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, 121099, Москва, Россия

В связи с тем что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире, снижение факторов риска и ведение здорового образа жизни играют важную роль в первичной и вторичной профилактике развития ССЗ и улучшении прогноза. **Цель исследования.** Изучение эффективности применения углекислых ванн и водных тренировок в программе первичной профилактики у лиц с факторами риска ССЗ. **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов (43 женщины и 17 мужчин) с наличием факторов риска ССЗ до и после проведения им курса углекислых ванн (УВ) и акватерапии. Использовался аппаратно-программный комплекс «Физиоконтроль-Р», включающий, помимо психологического тестирования (тесты Спилберга–Ханина, САН, Люшера), кардиоинтервалографию для исследования вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, исследование состояния центральной и периферической гемодинамики, биоимпедансметрию для изучения состава тела. **Результаты.** В группе пациентов, принимавших комплекс углекислых ванн и водных тренировок, в отличие от контрольной группы, отмечено улучшение клинического состояния, показателей гемодинамики, нормализация симпатовагального баланса и состава тела. **Вывод.** Программа акватерапии в бассейне и прием углекислых ванн привели к улучшению психоэмоционального состояния пациентов, улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики, симпатовагального баланса, что ассоциируется со снижением риска развития ССЗ.

Ключевые слова: углекислые ванны; акватерапия; факторы риска; центральная и периферическая гемодинамика; симпатовагальный баланс.

Для цитирования: Лебедева О.Д. Применение углекислых ванн и акватерапии в профилактических программах у лиц с факторами риска болезней системы кровообращения. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):288–291.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-288-291>

Для корреспонденции: Лебедева Ольга Даниаловна — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, e-mail: Lebedeva-OD@yandex.ru

Lebedeva O.D.

THE APPLICATION OF CARBON DIOXIDE BATHS AND AQUATIC THERAPY IN PREVENTIVE PROGRAMS FOR PERSONS WITH CIRCULATORY ILLNESSES RISK FACTORS

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121099, Moscow, Russia

Due to the fact that cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide, reducing risk factors and maintaining a healthy lifestyle play an important role in primary and secondary prevention of CVD development and improving prognosis. **The purpose of the study.** To study the effectiveness of carbon dioxide baths and water training in the primary prevention program for people with CVD risk factors. **Material and methods.** 60 patients (43 women and 17 men) with CVD risk factors were examined before and after a course of carbon dioxide baths and aquatic therapy. The hardware and software complex «Physiocontrol-R» was used. It includes, in addition to psychological testing (Spielberger, SAN, Lüscher tests, cardiointervalography (CIG) for the study of the autonomic regulation of the cardiovascular system, the study of the state of central and peripheral hemodynamics, Bioelectrical impedance analysis (BIA) for the study of body composition. **Results.** In the group of patients who took a complex of carbon dioxide baths and water training, in contrast to the control group, there was an improvement in the clinical condition, hemodynamic parameters, normalization of sympathicovagal balance and body composition. **Conclusion.** The aquatic therapy program in the pool and the use of HCV led to an improvement in the patients' psychoemotional state, improvement of central and peripheral hemodynamics, and sympathicovagal balance, which is associated with a reduced risk of developing CVD.

Key words: carbon dioxide baths; aquatic therapy; risk factors; central and peripheral hemodynamics; sympathicovagal balance.

For citation: Lebedeva O.D. The application of carbon dioxide baths and aquatic therapy in preventive programs for persons with circulatory illnesses risk factors. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):288–291. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-288-291>

For correspondence: Lebedeva Olga Danialovna, e-mail: Lebedeva-OD@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.03.2021

В связи с тем что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире, уменьшение факторов риска и ведение здорового образа жизни играют важную роль в первичной и вторичной профилактике развития ССЗ и улучшении прогноза. Как следует из рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г., эффективная коррекция факторов риска развития ССЗ достигается при комбинировании медикаментозных и немедикаментозных технологий [1].

Поскольку гиподинамия является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), повышение физической активности становится важной частью программ профилактики ССЗ и ССО. В настоящее время признано, что сниженная физическая активность повышает риск фатальных и нефатальных коронарных событий и смертности [2, 3]. Физическая нагрузка (ФН) является ключевым фактором предотвращения развития хронических заболеваний, поэтому повышение физической активности представляет собой важный компонент программ профилактики ССЗ.

Все программы первичной и вторичной профилактики ССЗ включают немедикаментозные методы. Доказано, что комплексное воздействие на эти факторы и модификация образа жизни могут существенно снизить заболеваемость ССЗ и летальность [4–6].

В настоящее время наблюдается рост популярности такого вида физической активности (ФА), как акватерапия (АкТ). АкТ — применение различных видов физических упражнений в водной среде с лечебно-профилактическими целями — с эффективностью используется как у пациентов с различными заболеваниями, так и у здоровых людей для повышения аэробных возможностей и выносливости [7–9]. АкТ сочетает положительный эффект тренировки с эффектом погружения в водную среду, что оказывает интенсивное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы (ССС). При правильной технике и достаточной интенсивности методы АкТ обеспечивают необходимый для получения тренирующего эффекта кардиоваскулярный ответ, могут улучшать мышечную силу, работоспособность, липидный спектр и гликемический профиль [10].

В качестве водной среды может применяться такой вид бальнеотерапии, как углекислые ванны (УВ). Бальнеотерапия вообще занимает одно из первых мест в программах профилактики ССЗ. Показано, что бальнеотерапия с использованием УВ благоприятно воздействует на вегетативную регуляцию, оказывает выраженное влияние на функцию ССС, улучшает систолическую и диастолическую функцию, проявляет гипотензивный эффект, потенцируют действие физических тренировок [11]. По нашим данным [12], комплексное применение АкТ и УВ может способствовать коррекции и профилактике факторов риска развития ССЗ. Потенцирование эффектов двух методов позволит добиться развития эффектов в более короткие сроки, что экономически выгодно.

Комплексное применение УВ и АкТ, не использовавшееся ранее в программах профилактики, благодаря

предполагаемому потенцированию эффектов двух методов, является актуальным.

Цель. Научное изучение возможностей применения комплекса углекислых ванн и акватерапии в профилактических программах у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

Были обследованы 60 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 75 лет (43 женщины и 17 мужчин) с наличием как минимум двух факторов риска ССЗ до, после и через 3 мес. после проведения курса углекислых ванн и водных тренировок (акватерапии).

Испытуемые были рандомизированы на 2 группы по 30 человек: пациентам основной группы назначался комплекс углекислых ванн и водных тренировок (акватерапии); в контрольной группе — получали рекомендации по здоровому образу жизни. Обследование, помимо стандартного клинического, проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) «Физиоконтроль-Р», включающего помимо психологического тестирования (тесты Спилбергера–Ханина, САН, Люшера), кардиоинтервалографию (КИГ) для исследования вегетативной функции (при проведении КИГ определялись такие показатели, как частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее квадратическое отклонение (SDNN), коэффициент вариации (CV), стресс-индекс (SI), индекс централизации (IC), показатель активности регуляторных систем (ПАРС)), исследование центральной и периферической гемодинамики (осцилометрия высокого разрешения), биоимпедансметрию для определения состава тела. Проводились антропометрия, определение толщины жировой складки с помощью калипера.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью компьютерной программы SPSS, версия 23. Применялись описательные статистики, корреляции, снижение размерности (факторный анализ) и другие виды анализа.

Результаты

В связи с большим количеством изучаемых параметров (140 параметров) для облегчения рассмотрения результатов был применен факторный анализ. При этом большое количество параметров сводилось к меньшему количеству независимых влияющих величин, называемых факторами, причем в один фактор объединялись параметры, сильно коррелирующие между собой. Целью факторного анализа является нахождение таких комплексных факторов, которые как можно более полно объясняют наблюдаемые связи между переменными, имеющимися в наличии, для чего рассчитывались корреляционные коэффициенты Пирсона между рассматриваемыми переменными.

Исходным элементом для дальнейших расчетов являлась корреляционная матрица. Отбиралось столько факторов, сколько имелось собственных значений, превосходящих по величине единицу. Когда факторы были

найжены, то отдельным наблюдениям были присвоены значения этих факторов, так называемые факторные значения.

Нами было отобрано три фактора. Первый фактор, в который вошли 76 параметров, отражающих клиническое состояние больных и результаты психологического тестирования, был обозначен как «Клинический статус». Второй фактор объединил 36 показателей, характеризующих гемодинамическое состояние, и был назван «Состояние центральной и периферической гемодинамики». Третий фактор, в который вошли 28 параметров, представляющих собой результаты кардиоинтервалографии (КИГ), назвали «Вегетативная регуляция сердца».

Анализ эффективности влияния методов реабилитации на фоне положительной динамики клинического состояния в рамках первого фактора, обозначенного как «Клинический статус», показал достоверное улучшение показателей психологического тестирования (тесты САН, Спилберга, Люшера) в основной группе.

Средние показатели в основной группе в виде средней и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$) представлены в таблице.

В рамках второго фактора «Состояние центральной и периферической гемодинамики» при проведении осциллометрии сразу после лечения отмечена динамика на уровне тенденций к снижению средних величин систолического АД, улучшению показателей центральной гемодинамики — минутного объема, сердечного индекса.

Как следует из таблицы, среди гемодинамических данных отмечена положительная динамика через 3 мес. после окончания лечения в отношении линейной скорости кровотока (ЛСК), что можно объяснить уменьшением сопротивления в сосудистой системе.

В рамках третьего фактора, названного нами «Вегетативная регуляция сердца», в отношении показателей КИГ отмечено уменьшение дисфункции вегетативного отдела нервной системы у пациентов основной группы. Если в исходном состоянии показатели вариабельности

Динамика показателей АПК до, после и через 3 мес. после окончания лечения

Показатель	До лечения	После лечения	Через 3 мес.
САД*, мм рт. ст.	124,9 ± 9,5	118,2 ± 10,1 $p < 0,1$	122,36 ± 15,98
ДАД*, мм рт. ст.	62,3 ± 9,47	59,9 ± 11,6	62,7 ± 10,1
АД* среднее, мм рт. ст.	93,6 ± 7,89	89,06 ± 8,97	92,5 ± 12,4
ЧСС, уд/мин	67,04 ± 11,76	64,53 ± 9,37	65,36 ± 6,7
МО, л/мин	5,26 ± 1,11	4,83 ± 1,39 $p < 0,01$	5,02 ± 1,137
СИ, л/мин/м ²	2,96 ± 0,59	2,75 ± 0,79 $p < 0,01$	2,8 ± 0,526
УО, мл	81,46 ± 26,58	71,4 ± 29,03	78,45 ± 22,23
УИ, мл/м ²	45,83 ± 14,49	43,87 ± 16,24	43,7 ± 10,75
ЛСК, см/с	50,5 ± 13,6	52,07 ± 14,6	62,36 ± 16,8 $p < 0,01$
ОПСС, дин × см ⁻⁵ × с	1500,9 ± 385,55	1621,5 ± 597,3	1532 ± 393,77
САД по Короткову, мм рт. ст.	130,5 ± 9,7	125,3 ± 8,84	126 ± 14,5
ДАД по Короткову, мм рт. ст.	82,3 ± 7,6	78,4 ± 8,42	81,45 ± 11,9
КИГ — ЧСС, уд/мин	70,05 ± 11,2	71,67 ± 9,06	72,18 ± 5,76
SDNN, мс	59,3 ± 45,2	49,9 ± 35,46	44,97 ± 22,5
CV, %	6,87 ± 5,53	5,96 ± 4,7	5,37 ± 2,68
SI, усл. ед.	308,2 ± 216,1	322,25 ± 227,85	385,18 ± 272,1
IC, усл. ед.	3,85 ± 4,29	3,28 ± 3,56	3,13 ± 2,94
ПАРС, усл. ед.	4,32 ± 1,73	4,17 ± 1,585	3,73 ± 1,737 $p < 0,01$
Биоимпед. — вес	73,72 ± 11,98	70,27 ± 6,92	70,48 ± 6,15 $p < 0,01$
Калипер	3,56 ± 1,058	3,51 ± 0,75	3,04 ± 0,575 $p < 0,01$
Фактич. ВКЖ	8,788 ± 1,166	8,72 ± 1,05	9,17 ± 1,38
Фактич. ВНКЖ	20,665 ± 2,396	20,54 ± 1,9	20,43 ± 1,867
Фактич. ОЖ	29,48 ± 3,32	29,22 ± 2,77	29,596 ± 3,075
Фактич. БЖМ	47,4 ± 0,53	47,12 ± 5,27	47,37 ± 5,88
Фактич. ОВ	34,73 ± 4,78	34,493 ± 3,86	34,67 ± 4,3
Фактич. АКМ	32,77 ± 4,496	32,538 ± 3,58	32,177 ± 3,61
Фактич. ЖМ	25,61 ± 8,43	26,14 ± 8,46	23,116 ± 5,605 $p < 0,01$

Примечание. * — измеренные осциллометрическим методом, достоверность различий — $p < 0,01$. ВКЖ — внеклеточная жидкость; ВНКЖ — внутриклеточная жидкость; ОЖ — общая жидкость; БЖМ — безжировая масса; ОВ — общая вода; АКМ — активная клеточная масса; ЖМ — жировая масса.

ритма сердца — SDNN, CV, SI, а также ПАРС — достоверно отличались от нормы, что свидетельствовало о существенном ослаблении адаптационных возможностей организма, то в результате проведенного лечения отмечено улучшение симпатовагального баланса — нормализация ПАРС ($p < 0,01$).

При проведении биоимпедансметрии определялись показатели состава тела: вес, внеклеточная жидкость, внутриклеточная жидкость, общая жидкость, общая вода, активная клеточная масса, безжировая масса, жировая масса.

В отношении показателей биоимпедансметрии можно говорить об уменьшении среднего веса тела пациентов и толщины жировой складки (при измерении калипером), а также показателя жировой массы через 3 мес. после окончания лечения, что может быть результатом физических тренировок в бассейне.

В контрольной группе достоверной положительной динамики показателей не отмечено.

Вывод

Применение программы комплексного применения АКТ в бассейне и приема УВ привело к улучшению у пациентов психоэмоционального состояния, показателей центральной и периферической гемодинамики, нормализации симпатовагального баланса, что ассоциируется со снижением риска развития ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Williams G., Mancia B., Wilko S. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021–3104.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ИБС. *CardioComatika*. 2010;1:11–17. [Aronov D.M., Bubnova M.G. The real way to reduce mortality from coronary heart disease in Russia. *CardioSomatics*. 2010;1:11–17. (in Russian)]
3. Blair S.N., Kohl H.W. III., Barlow C.E. et al. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *J. Am. Med. Ass.* 1995;14:1093–8.
4. Оганов Р.Г., Бубнова М.Г. Образ жизни и атеросклероз. *Врач.* 2006;3:3–7. [Oganov R.G., Bubnova M.G. Lifestyle and atherosclerosis. *Vrach.* 2006;3:3–7. (in Russian)]
5. Рыков С.А., Лебедева О.Д., Львова Н.В., Тупицына Ю.Ю. Немедикаментозные методы в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Справочник врача общей практики.* 2014;4:9–15. [Rykov S.A., Lebedeva O.D., L'vova N.V., Tupitsyna Yu.Yu. Nemedikamentoznye metody v lechenii bol'nyh ishemicheskoy bolezni'y serdca. *Spravochnik vracha obshchej praktiki.* 2014;4:9–15. (in Russian)]
6. Дмитриев В.К., Радзиевский С.А., Фисенко Л.А., Лебедева О.Д. Церебрально-вегетативные соотношения у больных гипертонической болезнью ранних стадий в процессе рефлексотерапии. *Кардиология.* 1990;1:35–38. [Dmitriev V.K., Radzievsky S.A., Fisenko L.A., Lebedeva O.D. Cerebral-vegetative relations in patients with early-stage hypertension in the process of reflexotherapy. *Cardiology.* 1990;1:35–38. (in Russian)]
7. Персиянова-Дуброва А.Л., Бадалов Н.Г. Аква-терапия в программах реабилитации после перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016;1:19–24. [Persyanova-Dubrova A.L., Badalov N.G. Aquatherapy in rehabilitation programs after cardiovascular diseases. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation.* 2016;1:19–24. (in Russian)]
8. Becker B.E. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *PM&R.* 2009;9:859–72.
9. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;8:873–934.
10. Brody L.T., Geigle P.R. Aquatic exercise for rehabilitation and training. *Human Kinetics.* 2009:368.
11. Персиянова-Дуброва А.Л., Львова Н.В., Бадалов Н.Г. Углекислые ванны: современное состояние вопроса. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК.* 2010;4:48–50. [Persyanova-Dubrova A.L., L'vova N.V., Badalov N.G. Carbon dioxide baths: the current state of the issue. *Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy.* 2010;4:48–50. (in Russian)]
12. Львова Н.В., Тупицына Ю.Ю., Бадалов Н.Г., Красников В.Е., Лебедева О.Д. Влияние углекислых ванн разной общей минерализации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК.* 2013;6:14–17. [L'vova N.V., Tupitsyna Yu.Yu., Badalov N.G., Krasnikov V.E., Lebedeva O.D. The effect of carbon dioxide baths of different total mineralization on the functional state of the cardiovascular system of patients with hypertension associated with coronary heart disease. *Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy.* 2013;6:14–17. (in Russian)]

Поступила 10.03.2021

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Левин В.И.¹, Симоненко В.Б.¹, Нугаева Н.Р.¹, Сукмарова З.Н.², Афонина О.В.², Брыкля Е.В.²

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ НАХОДКА ГАНТЕЛЕВИДНОЙ ЛИПОМАТОЗНОЙ ГИПЕРТРОФИИ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

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

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

Среди первичных опухолей сердца доброкачественные липоматозные образования занимают второе место по частоте. По степени инкапсуляции они подразделяются на две группы — липомы и липоматозную гипертрофию межпредсердной перегородки. В доступной литературе в прежние годы были описаны случаи липоматоза сердца и липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки. Интерес к данной патологии связан с вопросом: необходимо ли оперативное вмешательство в превентивном порядке до появления клинических признаков внутрисердечных нарушений гемодинамики? При этом что риск, связанный с оперативным вмешательством, гораздо выше, чем существование доброкачественного гиперпластического процесса в анатомических структурах сердца.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли сердца; липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки.

Для цитирования: Левин В.И., Симоненко В.Б., Нугаева Н.Р., Сукмарова З.Н., Афонина О.В., Брыкля Е.В. Ультразвуковая находка гантелевидной липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):292–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-292-294>

Для корреспонденции: Левин Владимир Иванович; e-mail: vladimir.levin.53@mail.ru

Levin V.I.¹, Simonenko V.B.¹, Nugaeva N.R.¹, Sukmarova Z.N.², Afonina O.V.², Bryklya E.V.²

ULTRASONIC FINDING OF DUMBBELL-SHAPED LIPOMATOUS HYPERTROPHY OF INTERATRIAL SEPTUM

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

²FKU Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P. V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

Benign lipomatous formations rank second in frequency among primary cardiac tumors. According to the degree of encapsulation, they are divided into two groups — adipose tumors and lipomatous hypertrophies of interatrial septum. Cases of lipomatosis of the heart and lipomatous hypertrophy of interatrial septum were described in scientific editions in years past. Interest in this pathology is related to the question: is it necessary to perform preventive surgical intervention before the appearance of clinical signs of endocardial hemodynamics disturbance? Moreover, the risk associated with surgery is much higher than the existence of a benign hyperplastic process in the anatomical structures of the heart.

Key words: benign heart tumors; lipomatous hypertrophy of interatrial septum.

For citation: Levin V.I., Simonenko V.B., Nugaeva N.R., Sukmarova Z.N., Afonina O.V., Bryklya E.V. Ultrasonic finding of dumbbell-shaped lipomatous hypertrophy of interatrial septum. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):292–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-292-294>

For correspondence: Vladimir I. Levin; e-mail: vladimir.levin.53@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.03.2021

Среди первичных опухолей сердца доброкачественные липоматозные образования занимают второе место по частоте. По степени инкапсуляции они подразделяются на две группы: липомы и липоматозную гипертрофию (ЛГ) межпредсердной перегородки (МПП) [1].

Липомы в отличие от ЛГ МПП имеют значительно меньшее распространение. Липома представляет собой гомогенную жировую осумкованную опухоль с широким основанием, чаще образующуюся на эпикарде, на-

правленную в полость перикарда. Субэндокардиальные липомы не имеют ножек и преимущественно небольшие, в отличие от субэпикардиальных липом, вес которых может достигать 4,8 кг. Липомы обычно бессимптомны, но возможны локальная компрессия сердца и аритмии. В полости перикарда опухоль может визуализироваться как полностью гипоехогенное образование, так и с участками гипоехогенности. Внутриволостные липомы могут быть как гипо-, так и гиперэхогенными. Для верифи-

кации диагноза используются как компьютерная томография (КТ), так и магнитно-резонансная томография (МРТ), имеющие высокую специфичность в определении жировой ткани.

ЛГ МПП относится к доброкачественным изменениям миокарда и не является опухолевым процессом. Возникает в результате накопления жировых клеток в области МПП, увеличивая ее толщину. При этом мембрана овальной ямки остается неизменной, что приводит к характерной гантелевидной форме МПП. Эти изменения обусловлены гиперплазией липоцитов, связаны с ожирением пациента и его возрастом. Липоматозная гипертрофия МПП в клинике может сопровождаться аритмией и приводить к обструкции верхней полой вены. При эхокардиографии (ЭхоКГ) размер МПП может достигать 3 см [2].

Гистологически ЛГ МПП представлена различным соотношением зрелых и эмбриональных жировых клеток, фиброзной тканью и очагами хронического воспаления, преимущественно в виде скопления лимфоцитов и плазматических клеток. В случае образования ЛГ МПП могут возникать нарушения ритма, застойная сердечная недостаточность или внезапная смерть [3].

Субэпикардиальный жир является главной детерминантой толщины МПП. Наличие эпикардиального жира коррелирует с абдоминальным ожирением, диастолической дисфункцией и гипертрофией миокарда левого желудочка. Результаты исследования А.В. Соловьевой и др. в 2011 г. показали, что ЛГ МПП и эпикардиальный жир являются эхокардиографическими маркерами метаболического синдрома [4].

ЛГ МПП с симптоматическими аритмиями следует корректировать медикаментозно, хирургическое лечение противопоказано, кроме случаев, когда заболевание приводит к тяжелым гемодинамическим нарушениям [1].

Фибромы являются самыми частыми новообразованиями сердца, которые обнаруживаются на ЭхоКГ. Они лоцируются на стенках правого предсердия или на МПП в виде полипообразных образований размером с горошину или лесной орех, одиночные, иногда имеют ножку. Кроме того, фибромы встречаются в виде единичных или множественных узлов в миокарде желудочков, также могут вырастать из перикарда и подвергаться саркоматозному перерождению.

Липомы и фибролипомы сердца распознаются достаточно редко. В источниках было описано всего 90 случаев. Они порой достигают значительных размеров, могут быть как изолированными новообразованиями, так и множественными, встречаются чаще у пожилых пациентов. На ЭхоКГ они обычно плоской формы с небольшой ножкой, чаще расположены субэндокардиально. Если ножка повреждается, то липома свободно перемещается в полости перикарда (*corpus liberum*). Клинически липомы обнаруживаются только при больших размерах и нарушают внутрисердечную гемодинамику.

Истинные ангиомы сердца также редки. Клиническое значение имеют лимфангиомы и лимфангиоэндотелио-

мы, которые нарушают функцию атриовентрикулярного узла и приводят к блокадам. Ангиомы также могут происходить из перикарда.

Первичная саркома сердца встречается в любом возрасте. Саркомы вырастают чаще из миокарда предсердий и достигают разных размеров. Иногда опухоль заполняет значительную часть полости правого предсердия, проникает в венозное устье или прорастает в другое предсердие [5]. В редких случаях первичной локализацией новообразования бывает стенка желудочка, клапаны или межжелудочковая перегородка.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка А., 72 года, поступила в стационар для планового оперативного лечения с диагнозом: «Желчно-каменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, ХСН 0. ГБ 2-й степени, риск 3. Послеоперационный гипотиреоз».

Жалобы при поступлении на одышку, боли в правом подреберье натошак, а также на боли в области сердца при бытовых нагрузках (подъем по лестничным маршам на 2-й этаж) в течение последнего полугодия.

В анамнезе: гипертоническая болезнь с цифрами АД до 160/90 мм рт. ст. В июле 2020 г. выполнена тиреоидэктомия по поводу многоузлового зоба.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Пациентка нормостенического телосложения, избыточного питания, индекс массы тела 27,8. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, подкожно-жировая клетчатка без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная и суставная системы без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Границы относительной сердечной тупости в норме. Тоны сердца глухие, ритмичные, шумов нет. АД 120/80 мм рт. ст., пульс 72 в мин. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпируется у края реберной дуги. Поколачивание области почек безболезненное. Физиологические отправления в норме.

Анализ крови при поступлении: гемоглобин 120 г/л, общий холестерин 3,85 ммоль/л, триглицериды 0,67 ммоль/л, мочевины 5,0 ммоль/л, глюкоза 4,29 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, нормальная ЭОС.

ЭхоКГ трансторакальная от 15.02.2021 (рисунок см. на 3-й стр. обложки). Размеры полостей и структур сердца в пределах должных величин. КДР ЛЖ = 40 мм. КСР ЛЖ = 27 мм. КДО ЛЖ = 70 мл. ИММ ЛЖ = 75 г/м². В проекции межпредсердной перегородки лоцируется гантелевидное гиперэхогенное образование различной интенсивности с четкими границами, размерами «шаров» до 1,3 × 2,1 см и 1,3 × 2,4 см, без шунтирования крови в области неизменной овальной ямки. Глобальная систолическая функция левого желудочка в норме. Зон нарушения региональной сократимости левого желудочка не выявлено. ФВ = 56%. Диастолическая функция левого желудочка в норме. Фиброзные изменения стенок аор-

ты, створок аортального и митрального клапанов. Аортальная регургитация не определяется. Трикуспидальная регургитация 1-й ст. Давление в легочной артерии в норме. Систолическое давление в легочной артерии = 22 мм рт. ст. Перикард — эпикардиальный жир размером до 16 мм.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения поджелудочной железы по типу жировой инфильтрации.

Операция: лапароскопическая холецистэктомия 15.02.2021.

Пациентка выписана из хирургического отделения в удовлетворительном состоянии после эндоскопической холецистэктомии под наблюдением лечащего врача с рекомендацией выполнения МРТ сердца.

Заключение

Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки относится к доброкачественным изменениям миокарда и не является опухолевым процессом. При незначительных размерах эта патология не нарушает внутрисердечную гемодинамику и нередко является ультразвуковой находкой при обследовании. ЛГ МПП и эпикардиальный жир являются эхокардиографическими маркерами метаболического синдрома. Субэпикардиальный жир является главной детерминантой толщины МПП. Пациенты с липоматозной гипертрофией МПП без нарушений внутрисердечной гемодинамики и сердечного ритма оперативному лечению не подлежат, а нуждаются в наблюдении и симптоматическом лечении при наличии показаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсор-

ской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Липома сердца — клиника, диагностика, лечение. [Электронный ресурс]. URL: https://dommedika.com/cardiology/lipoma_serdc.html. Дата доступа 17.02.2021. [Lipoma of the heart — clinic, diagnosis, treatment. [Electronic resource]. URL: https://dommedika.com/cardiology/lipoma_serdc.html. Access date 17.02.2021. (in Russian)]
2. Катерина Отто. Клиническая эхокардиография. Практическое руководство. М., Логосфера. 2019:1091–1092. [Caterina Otto. Clinical echocardiography. A practical guide. Moscow: Logosphere. 2019:1091–1092. (in Russian)]
3. Липома сердца. [Электронный ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-12/glava-14-opuholi-serdtsa>. Дата доступа 17.02.2021. [Lipoma of the heart. [Electronic resource]. URL: <https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-12/glava-14-opuholi-serdtsa/>. Access date 17.02.2021. (in Russian)]
4. Соловьева А.В., Вулех В.М., Якушина М.С., Труфанов К.В., Ракита Д.Р. Липоматоз межпредсердной перегородки и эпикардиальный жир: клиническое значение. *Ожирение и метаболизм*. 2011;2. [Solovieva A.V., Vulekh V.M., Yakushina M.S., Trufanov K.V., Rakita D.R. Atrial septal lipomatosis and epicardial fat: clinical implications. *Obesity and Metabolism*. 2011;2. (in Russian)]
5. Эхокардиография при доброкачественных опухолях сердца. [Электронный ресурс]. URL: <https://alfa-med.ru/article/ehokardiografiya-pri-dobrokachestvennyh-opuholyah-serdtsa>. Дата доступа 15.03.2021. [Echocardiography in benign cardiac tumors. Electronic resource]. URL: <https://alfa-med.ru/article/ehokardiografiya-pri-dobrokachestvennyh-opuholyah-serdtsa>. Access date 15.03.2021. (in Russian)]

Поступила 16.03.2021

Информация об авторах

Левин Владимир Иванович (Levin V.I.) — Московский филиал ВМА им. С.М. Кирова

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko V.B.) — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, Московский филиал ВМА им. С.М. Кирова
Нугаева Нелли Раилевна (Nugaeva N.R.) — канд. мед. наук, Московский филиал ВМА им. С.М. Кирова

Сукмарова Зульфия Наилевна (Sykmarova Z.N.) — канд. мед. наук, ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Афониная Ольга Владимировна (Afonina O.V.) — ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Брыкля Елена Владимировна (Bryklya E.V.) — ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Скуратова М.А.¹, Лебедев П.А.², Ларина Т.В.¹, Соколов А.П.¹, Войщева Е.А.³, Дулин П.А.⁴

ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ ПОСЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

¹ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова», 443096, Самара, Россия

²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, 443099, Самара, Россия

³ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, 443095, Самара, Россия

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Новая коронавирусная инфекция вынуждает искать наиболее эффективные способы лечения. Прошедший год позволил уточнить основные аспекты патогенеза с акцентом на наиболее тяжелые варианты течения COVID-19. Наиболее значимым является понимание того, что тяжелое течение ассоциировано с длительной виремией и дефицитом Т-клеточной лимфоцитарной активности, приводящей к активации врожденного иммунитета, что проявляется всплеском макрофагальной активности, известной как «цитокиновый шторм». Эта неадекватная реакция является основным фактором как легочного, так и полиорганного поражения. Лихорадка, легочные инфильтраты с лейкоцитозом и нейтрофилезом традиционно воспринимаются врачами как показания к антибиотикотерапии, которая тем не менее ошибочна при отсутствии признаков бактериальной инфекции. Мы представляем случай, который является иллюстрацией тяжелого течения псевдомембранозного колита и вторичного миокардита у пожилой женщины с коморбидной патологией и массивной антибиотикотерапией, полученной при госпитализации по поводу (COVID-19).

Ключевые слова: COVID-19; псевдомембранозный колит; неблагоприятные эффекты антибиотиков; вторичный миокардит.

Для цитирования: Скуратова М.А., Лебедев П.А., Ларина Т.В., Соколов А.П., Войщева Е.А., Дулин П.А. Псевдомембранозный колит после антибактериальной терапии COVID-19. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):295–300.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-295-300>

Для корреспонденции: Лебедев Петр Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования СамГМУ; e-mail: palebedev@yahoo.com

Skuratova M.A.¹, Lebedev P.A.², Larina T.V.¹, Sokolov A.P.¹, Voishcheva E.A.³, Dulin P.A.⁴

PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS AFTER COVID-19 ANTIBACTERIAL THERAPY

¹Samara City Clinical Hospital № 1 named after Pirogov N.I., 443096, Samara, Russia

²Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 443099, Samara, Russia

³Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 443095, Samara, Russia

⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of the Russia, 107392, Moscow, Russia

A new coronavirus infection poses a challenge to infectious disease specialists, health care administrators, and subspecialty physicians in the search for the most effective treatment options. The past year has allowed us to clarify the main aspects of pathogenesis with a focus on the most severe versions of the COVID-19 course. Most significant is to understand that the severe course is associated with prolonged viremia and T-cell lymphocyte deficiency leading to activation of innate immunity, manifested by a burst of macrophage activity known as the “cytokine storm”. This inadequate response is a major factor in both pulmonary and multiple organ failure. Fever, pulmonary infiltrates with leukocytosis and neutrophilia are traditionally perceived by doctors as indications for antibiotic therapy, which is nevertheless erroneous in the absence of signs of bacterial infection. We present a case that illustrates the severe course of pseudomembranous colitis and secondary myocarditis in an elderly woman with comorbid pathology and massive antibiotic therapy received during hospitalization for COVID-19.

Key words: COVID-19; pseudomembranous colitis; antibiotics adverse reaction; secondary myocarditis.

For citation: Skuratova M.A., Lebedev P.A., Larina T.V., Sokolov A.P., Voishcheva E.A., Dulin P.A. Pseudomembranous colitis after COVID-19 antibacterial therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):295–300. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-295-300>

For correspondence: Pyotr A. Lebedev — MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Professional Education of SamSMU; e-mail: palebedev@yahoo.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.03.2021

Новая коронавирусная инфекция не только потребовала новых организационных подходов к системе оказания медицинской помощи в условиях пандемии. С клинической точки зрения пандемия COVID-19 является совершенно необычной ситуацией, разрушающей стереотипы, требующей осмысления накопленного опыта с учетом новых знаний о свойствах вируса, особенностях

патогенеза. К COVID-19 с самого начала сложилось отношение как к вирусной инфекции с полиорганным поражением, особенно у пациентов с исходной коморбидной патологией, что является основной причиной смертельных исходов. Способность вируса поражать эндотелиальные клетки сосудов, вызывая тромбозы, системную иммуновоспалительную реакцию по типу «цитокинового шторма»

ма», которая направлена на поражение не только легких, но и миокарда, почек, действительно объясняет полиорганность поражений. В то же время отсутствие в настоящее время эффективных противовирусных препаратов ставит врачей в ситуацию, в которой сложно контролировать течение заболевания и возможно необоснованное назначение антибактериальных препаратов.

С целью совершенствования клинического подхода к ведению госпитализированных пациентов с COVID-19 приводим описание данного случая.

Пациентка В., 74 года, больной себя считает с 07.09.20, когда стала повышаться температура, появились кашель, общая слабость. Амбулаторно проведена компьютерная томография (КТ) легких, выявлена двусторонняя пневмония с объемом поражения 5–7%; в последние 3 дня появилась одышка. Доставлена скорой помощью в инфекционный стационар Самары 15.09.20 (на 8-й день заболевания) в состоянии средней тяжести с жалобами на кашель, одышку, лихорадку до 38,5 °С. В анализе крови при поступлении: лейкоциты $16,3 \times 10^9$, нейтрофилы $15,1 \times 10^9$, лимфоциты $0,7 \times 10^9$, эритроциты $5,12 \times 10^{12}$, гемоглобин 125 г/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, креатинин 63 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) 143 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 382 ЕД/л (0–247).

При поступлении по данным КТ подтверждена двусторонняя пневмония с объемом поражения 40%. В связи с низкой сатурацией гемоглобина кислородом (90%) переведена на неинвазивную вентиляцию легких через лицевую маску в режиме с положительным давлением на выдохе. 19.09 в секрете носоглотки выявлена РНК SARS-CoV2. Назначены гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день, азитромицин 500 мг/сут, олокизумаб 160 мг под кожу. 17.09 (на 10-й день заболевания) появились признаки мелены. В связи с тяжелым состоянием переведена в отделение реанимации. 18.09 на фиброгастроуденоскопии (ФГДС) язвы желудка, поверхностный диффузный гастродуоденит.

В анализе крови 22.09: СРБ 10,3 мг/л, АЛАТ 41,5 ЕД/л, АСАТ 21,4 ЕД/л, глюкоза 10,72 ммоль/л, креатинин 42 мкмоль/л. 24.09 переведена из реанимации в отделение. С 24.09 по 02.10 назначен дексаметазон 8 мг/сут, далее по 4 мг/сут. вплоть до выписки; с 24.09 — сульфасин (ампициллин + сульбактам) 1,5 г 3 раза внутривенно и левофлоксацин 0,5 г внутривенно 2 раза в день; фрагмин 5000 ЕД под кожу живота, омепразол 20 мг/сут, амброксол, этамзилат в/м. В анализе крови 27.09: лейкоциты $2,5 \times 10^{12}$, нейтрофилы $1,8 \times 10^9$, лимфоциты $0,5 \times 10^9$, эритроциты $3,77 \times 10^{12}$, гемоглобин 93 г/л. Осмотр эндокринологом 29.09: сахарный диабет 2-го типа впервые выявленный, гликемия 10–13 ммоль/л, назначен инсулин. Анализ крови 29.09.20: эритроциты $2,75 \times 10^{12}$, гемоглобин 70 г/л, гематокрит 19,6% (35–47), ЛДГ 418 (130–215), СРБ 2,0 мг/л. 06.10 с целью коррекции анемии перелито 580 мл эритроцитарной массы. Анализ крови 08.10: эритроциты $3,74 \times 10^{12}$, гемоглобин 98 г/л, лейкоциты $2,8 \times 10^9$, лимфоциты $0,9 \times 10^9$.

Диагноз при выписке: «Новая коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР от 19.09.20, тяжелое течение.

Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, КТЗ, ДН 2–3. Сахарный диабет 2-го типа (впервые выявленный). Гипертоническая болезнь 2-й ст. ДЭП 2. Вестибулоатактический синдром. Язвенная болезнь желудка впервые выявленная. Желудочно-кишечное кровотечение от 18.09.2020, рецидив от 29.09.2020. Постгеморрагическая анемия средней степени тяжести. Гастродуоденит. Полипоз кишечника. Киста правой доли печени. Состояние после холецистэктомии. Внутрисinusные кисты почек. Вторичный иммунодефицит». Рекомендовано амбулаторное лечение: эналаприл, гликлазид МВ, метформин, фурагин, спазмекс, амброксол, поливитамины.

С середины октября, после выписки из стационара, начали беспокоить боли в животе, частый кашицеобразный стул, по поводу которых проходила обследование и лечение у гастроэнтеролога в частном порядке, принимала метронидазол, нольпазу. 28.11.20 была доставлена в многопрофильный стационар в экстренном порядке с жалобами на задержку мочи (в течение суток не мочилась), выраженную слабость, боли в животе, диарею до 10 раз в сутки, учащенное сердцебиение.

Общее состояние тяжелое. В сознании. Неврологические симптомы отсутствуют. Язык влажный, чистый. Кожные покровы бледные. Одутловатость лица. Температура тела 36,1 °С. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Хрипы не выслушиваются. ЧД 18 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом 95%. Тоны сердца тихие, ритм неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 140 уд/мин. АД 115/70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита, мягкий, умеренно болезненный по левому фланку. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Перистальтические шумы выслушиваются. Печень и селезенка не пальпируются. По ходу мочеточников болезненности нет. Мочевой пузырь перкуторно не определяется. Болезненности над лоном нет. Отеки голеней. ЭКГ — фибрилляция предсердий с ЧСС 140 уд/мин. Госпитализирована в урологическое отделение.

Общий анализ крови: эритроциты $5,73 \times 10^{12}$, гемоглобин 151 г/л, гематокрит 0,46 (норма 0,35–0,455), лейкоциты $21,7 \times 10^9$ (норма $4–9 \times 10^9$), нейтрофилы 86% (норма 59–69), лимфоциты 6% (норма 18–40%), тромбоциты 293×10^9 (норма 170–350).

Общий анализ мочи: моча мутная, лейкоциты — 10–13 в поле зрения, эритроциты — сплошь, бактерии — небольшое количество, белок 1,0 г/л, реакция щелочная.

Биохимический анализ крови: белок общий 42,3 г/л (норма 65–80), альбумины 27,7 г/л (норма 34–54), СРБ 17 мг/л (норма 0–2,0), креатинин 115,8 мкмоль/л (норма 53–106), мочевины 12,1 ммоль/л (норма 2,8–7,2), калий 4,0 ммоль/л (норма 3,5–5,1), натрий 133 ммоль/л (норма 136–146), хлор 97,9 ммоль/л (норма 98–106), глюкоза 11,7 ммоль/л (норма 3,3–5,5), прокальцитонин 0,614 нг/мл (норма 0–0,5), тропонин 0,2 нг/мл (норма 0,02–0,5 нг/мл), D-димер 9958 нг/мл (норма 0–500), ПТИ 55% (норма 70–120%).

28.11.2020 проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Выявлены диффузные изме-

нения печени, киста печени, диффузные изменения поджелудочной железы по типу хронического панкреатита. Хронический пиелонефрит. Синусные кисты обеих почек. Свободная жидкость во всех отделах брюшной полости.

Рентгенография органов брюшной полости: данных за кишечную непроходимость, перфорацию полого органа не выявлено.

28.11.2020 на серии компьютерных томограмм органов грудной клетки, выполненных по стандартной программе с мультипланарной и трехмерной реконструкцией: «свежих» очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. В субплевральных отделах обоих легких определяются слабоинтенсивные участки сетчатых интерстициальных ретикулярных уплотнений. Легочный рисунок усилен, деформирован, сгущен за счет сосудистого компонента. Базальные отделы обоих легких компримированы за счет большого количества свободной жидкости в плевральных полостях: максимальной толщиной справа — до 53 мм, слева — до 50 мм. Трахея и видимые бронхи проходимы, стенки долевых, сегментарных бронхов склерозированы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Средостение не смещено. Сердце увеличено в размерах. Свободной жидкости в перикардиальной сумке не отмечается. Аорта типичного расположения, стенки аорты склерозированы. Диаметр восходящего отдела и дуги аорты увеличен до 37 мм и 32 мм соответственно. Диаметр ствола легочной артерии 26 мм, правая главная ветвь 25 мм, левая 20 мм. Заключение: «Интерстициальные ретикулярные изменения (остаточные явления после перенесенной двусторонней вирусной пневмонии). Двусторонний гидроторакс. КТ-картина хронического бронхита. Атеросклероз аорты. Дилатация восходящего отдела, дуги аорты».

Эхокардиография от 28.11.2020 выявила нормальные размеры полости левого желудочка и его сократимость: фракция выброса левого желудочка (ФВлж) 55%, конечный диастолический размер ЛЖ (КДРлж) 34 мм, конечный систолический размер ЛЖ (КСРлж) 24 мм, зоны гипо-, акинезии отсутствовали.

Общий анализ асцитической жидкости от 29.11.2020: светло-желтая, мутная, белок 23,5 г/л, лейкоциты — сплошь, эритроциты — в большом количестве, амилаза — 108 ЕД/л, косвенно свидетельствовали об инфицированном асците.

Выставлен клинический диагноз: «Перенесенная новая коронавирусная инфекция (сентябрь–октябрь 2020). Псевдомембранозный колит. Полисерозит. Хронический гломерулонефрит. ОПН. Гипертоническая болезнь 3-й ст. Острая фибрилляция предсердий, пароксизм купирован. ХСН IIА, III ФК».

На фоне начатой терапии антибактериальными препаратами, ГКС, антиаритмическими препаратами отмечалась положительная динамика: увеличился диурез до 1 л/сут, уменьшилась диарея до 4–5 раз в сутки, восстановился синусовый ритм, лабораторные показатели по всем параметрам приблизились к норме. На 4-е сутки пребывания в стационаре у пациентки внезапно развилась клиника острого коронарного синдрома (ОКС)

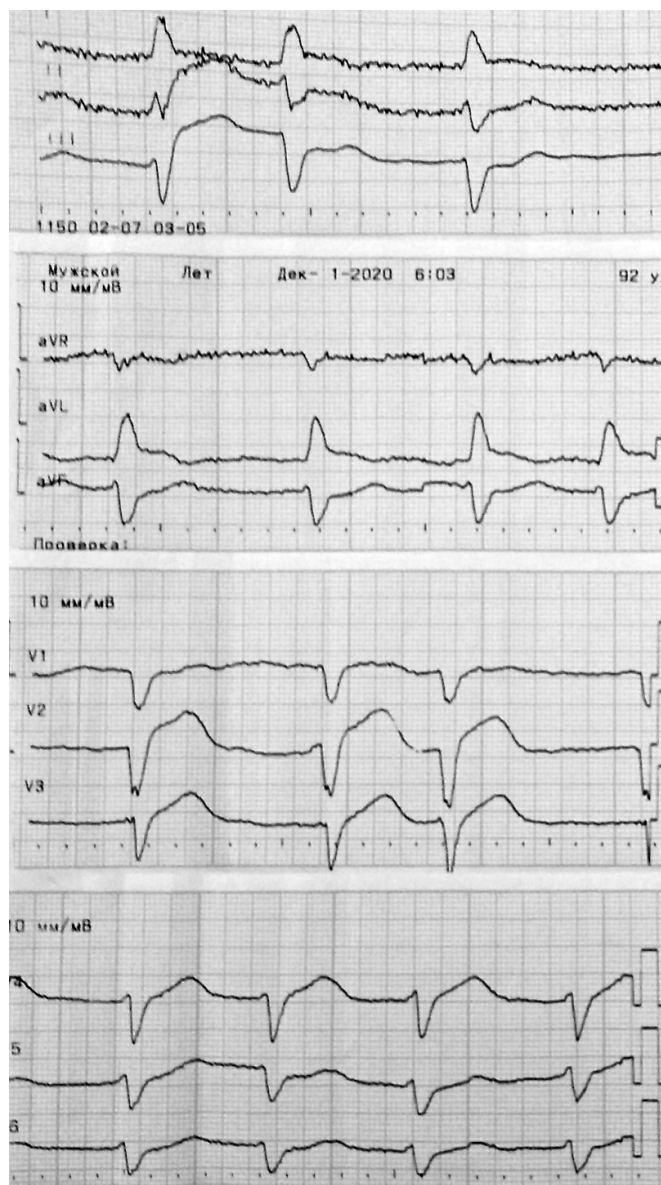


Рис. 1. ЭКГ от 01.12.20 г 600 Фибрилляция предсердий, подъем ST I, II, aVL, V2–V4, отклонение электрической норма оси сердца влево, QRS = 110 мс (N)

с подъемом сегмента ST с впервые выявленной блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1), сопровождавшаяся подъемом Т-тропонина крови до 9,56 нг/мл (норма 0,01–0,5 нг/мл). На ЭхоКГ в сравнении с исходной: снижение ФВлж по Симпсону до 28%, появление зон акинезии верхушки, апикального и медиального сегментов межжелудочковой перегородки, передней, боковой, задней стенок левого желудочка. Расчетное давление в легочной артерии: 57 мм рт. ст.

В связи с нестабильной гемодинамикой, развитием кардиогенного шока выполнение коронарографии (КГ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не представлялось возможным. По поводу острой сердечной недостаточности была проведена инфузия левосимендана. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, 04.12.2020 наступила смерть больной.

На аутопсии сердце весом 360 г, дряблосе, с избыточным отложением жира под эпикардом. Толщина мышцы левого желудочка 1,4 см, правого желудочка 0,3 см. Миокард на разрезе тусклый, коричневого цвета, с наличием мелких белесых прослоек в умеренном количестве, с очаговыми полосовидными кровоизлияниями в области межжелудочковой перегородки субэндокардиально. Пристеночный эндокард с наличием множественных мелких белых и красных тромбов между трабекулярными мышцами в области межжелудочковой перегородки; клапанный аппарат без особенностей. Интима аорты с наличием атероматозных с изъязвлением и кальцинированных бляшек в обилии. Коронарные артерии с наличием большого количества нестенозирующих бляшек. При микроскопии: белковая дистрофия и гипертрофия мышечных волокон, очаговый интрамуральный склероз, межуточный отек, диффузная рассеянная круглоклеточная инфильтрация, признаки васкулита интрамуральных артерий (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки), в субэндокардиальном отделе расслаивающие кровоизлияния, очаги некроза кардиомиоцитов, рассеянная полиморфноклеточная инфильтрация, наложения тромботических масс на эндокарде (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Стенка толстого кишечника с наличием множественных дивертикулов размером до 1 см, на всем протяжении уплотнена, на разрезе утолщена, отечная, серого цвета, внутренняя оболочка на всем протяжении с наличием сливающихся язвенных дефектов с шероховатой поверхностью серого цвета, среди которых сохранены островки слизистой оболочки, выбухающие в виде полипов желто-коричневого цвета. В препарате: стенка с отеком, подслизистый слой резко утолщен за счет отека и пропитывания фибрином, с рассеянной полиморфноклеточной, местами лейкоцитарной инфильтрацией, периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией и тромбозом части сосудов, слизистая оболочка с обширными участками некроза и наложениями фибринозного экссудата с примесью лейкоцитов, клеток некротизированного эпителия и слизи (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

Описание результатов дополнительных исследований.

Легкие — венозная гиперемия, склероз сосудов, в одних препаратах очаговый междольковый склероз, в других — фиброателектазы (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

Печень — белковая дистрофия гепатоцитов, полнокровие центров долек с некрозом отдельных гепатоцитов.

Поджелудочная железа — очаговый фиброз, отек и рассеянная полиморфноклеточная инфильтрация стромы, очаговые кровоизлияния в строме, множественные очаги жирового некроза с лейкоцитарной реакцией, скопления лейкоцитов в просвете отдельных протоков.

Почки — белковая дистрофия эпителия извитых канальцев, доходящая до некробиоза и некроза, неравномерное кровенаполнение, очаговая круглоклеточная инфильтрация стромы, гиалиноз единичных клубочков.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: «Псевдомембранозный панколит».

Сочетанное заболевание: «Вторичный миокардит. Паристальный тромбоэндокардит. Фоновое заболевание: Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19. Фиброателектазы легких».

Осложнения основного заболевания: «Острая почечная недостаточность (преренальная, паренхиматозная). Двусторонний гидроторакс (справа — 600 мл, слева — 500 мл). Асцит (лапароцентез, дренирование брюшной полости от 29.11.20). Спонтанный бактериальный перитонит».

Сопутствующие заболевания: «Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты. Хронический диффузный бронхит. Хронический панкреатит с обострением. Дивертикулез толстого кишечника».

Таким образом, больная В., 74 года, страдала псевдомембранозным панколитом в сочетании с вторичным диффузным, преимущественно интерстициальным, продуктивным миокардитом с паристальным тромбоэндокардитом, развившимися на фоне перенесенной COVID-19, осложнившимися преренальной острой почечной недостаточностью с последующим переходом в паренхиматозную. Смерть наступила при явлениях интоксикации от нарастающей сердечной недостаточности через 6 сут после поступления в стационар. Непосредственная причина смерти: нарастающая сердечная недостаточность.

Псевдомембранозный колит (ПМК) — тяжелое поражение ободочной кишки, еще до появления антибиотиков ассоциировалось с ишемией, кишечной обструкцией, сепсисом, уремией, отравлением тяжелыми металлами [1]. *Clostridium difficile* (CD) — облигатный анаэроб, спорообразующая грамположительная бактерия, впервые идентифицирована в 1935 г., но вплоть до 1970 г. не было установлено ее участие как патогена ПМК, связанного с приемом антибиотиков. CD — наиболее актуальная нозокомиальная инфекция и этиологический фактор ПМК с частотой не менее 30%, однако возможны и более редкие возбудители: *Clostridium ramosum*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Klebsiella oxytoca*, *Plesiomonas shigelloides*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*. Положительные тесты на токсины А и В CD, определяемые методом иммуноферментного анализа, выявляются примерно в половине случаев антибиотико-ассоциированной диареи [2]. Наиболее частым симптомом этой инфекции является диарея, которая наблюдалась у нашей пациентки и прогрессировала, несмотря на амбулаторное лечение метронидазолом. Анурия при незначительно повышенном креатинине крови, боли в нижней части живота, гемоконцентрация, гипопропротеинемия/гипоальбуминемия, лейкоцитоз, нейтрофилез позволяют высказаться за инфекционную этиологию колита. Причиной развития ПМК с большой вероятностью следует считать антибиотикотерапию в остром периоде COVID-19 — фактически любой из трех полученных ей антибиотиков, особенно ампициллин и левофлоксацин, могли вызвать ПМК. Известно, что риск CD-инфекции возрастает в 8–10 раз в время проведения антибактериальной терапии и 4 последующих недель и в 3 раза выше в течение

последующих 2 мес. Дополнительными факторами риска следует считать возраст старше 65 лет, длительную госпитализацию, использование ингибиторов протонной помпы, состояние после холецистэктомии [3].

Длительная терапия ГКС (дексаметазоном), спровоцировавшая манифестацию сахарного диабета, признаки лейкопении, нейтропении при выписке в октябре 2020 г., свидетельствующие об иммунодефиците, следует также рассматривать как важные предрасполагающие факторы. Известно также, что олокизумаб, вводившийся под кожу пациентке, — антицитокиновый препарат моноклональных антител к интерлейкину-6 — также способен провоцировать бактериальные инфекции.

Пациентка получила при поступлении лечение гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином. Согласно рекомендациям МЗ РФ, утвержденным в феврале 2021 г., гидроксихлорохин может рассматриваться как иммуномодулирующий препарат только при нетяжелом течении COVID-19 [4].

В международной практике к этому препарату как к сколько-нибудь эффективному средству при COVID-19 интерес утрачен, с учетом и кардиальных неблагоприятных эффектов, особенно в сочетании с азитромицином. Последний также до недавнего времени был рекомендован и широко применялся при COVID-19, поскольку предполагались его иммуномодулирующие и даже противовирусные свойства. В большом исследовании RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy), предпринятом в 176 госпиталях Великобритании, изучалась эффективность нескольких лечебных подходов. 7763 пациента были включены в когорту оценки эффективности азитромицина, который в дозе 500 мг/сут перорально или внутривенно получали 2582 пациента. В итоге препарат не оказал влияние на смертность, потребность в искусственной вентиляции легких по отдельности или в виде комбинированной точки [5].

Важным представляется и то, что рутинная антибиотикотерапия не является необходимой даже в случае тяжелого течения COVID-19. В метаанализе, посвященном изучению распространенности острой бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19, было включено 3338 госпитализированных пациентов всех возрастных категорий. При поступлении острая бактериальная инфекция выявлена у 3,5%, а вторичная — у 14,3%, в среднем — у 6,9% пациентов, наиболее часто у тяжелых — в 8,1% [6]. Подавляющее большинство пациентов с COVID-19 получали антибиотики — 72%. Авторы делают вывод о том, что бактериальная коинфекция относительно редко встречается у госпитализированных больных с COVID-19, поэтому большинство из них не требует эмпирической антибиотикотерапии. Показанием к антибиотикотерапии должна быть не профилактика бактериальной инфекции, а ее клиническая симптоматика.

Неоправданно частое назначение антибиотиков при COVID-19, очевидно, можно объяснить «терапевтическим рефлексом» у практического врача, когда у лихорадящего пациента с легочной инфильтрацией, гипоксией

обнаруживаются лейкоцитоз, нейтрофилез, как и при бактериальной внебольничной пневмонии, требующей назначения антибиотика. Очень важно отметить, что в острой фазе инфекции типичен нейтрофилез и моноцитоз с потерей 90–100% лимфоцитов CD4⁺ и 80–90% CD8⁺ Т-лимфоцитов. Эта реакция настолько характерна для SARS-CoV-2, что в эпидемический период может быть диагностическим критерием [7]. Подобные изменения в рассматриваемом случае выявлены при поступлении в инфекционный госпиталь и в течение последующей недели. Более того, соотношение нейтрофилы/лимфоциты является маркером негативного прогноза при ковиде и соответствовало тяжелому течению в данном случае, что совершенно правомочно послужило поводом для назначения дексаметазона и олокизумаба [8].

Особенностью данного клинического случая является вторичный миокардит, манифестировавший болью в области сердца и подъемами сегмента ST, мало отличимыми от тех, которые свойственны острому инфаркту миокарда. Поражение миокарда с резким увеличением тропонина крови, значительным снижением фракции выброса левого желудочка вследствие обширных зон акинезии было причиной тяжелой острой циркуляторной недостаточности — шока, который потребовал введения вазопрессоров. Обнаружение тромбоэндокардита, выраженный лейкоцитоз с нейтрофилезом, инфицированный асцит, признаки коагулопатии (увеличение протромбинового индекса, D-димера), определявшиеся с самого момента госпитализации, следует рассматривать как факторы системной воспалительной реакции, коагулопатии, предшествовавшие миокардиту. Этиологию миокардита в данном случае точно определить невозможно. Признаки фиброза миокарда скорее всего являются проявлением атеросклеротического кардиосклероза, а не подострого или хронического течения миокардита. Клинической симптоматики, которую можно было бы связать с миокардитом в момент госпитализации по поводу COVID-19, не было. Полиморфноклеточная инфильтрация, выявленная в препаратах, не типична для вирусных миокардитов, при которых преобладают лимфоциты [9]. Тромбоэндокардит и васкулит по гистологическим данным, значительное увеличение D-димера свидетельствуют об эндотелиите. Суммарно эти данные больше соответствуют токсическому миокардиту вследствие выраженной системной воспалительной реакции. Конечно, в данной ситуации большое значение приобретает микробиологическое исследование крови и асцитической жидкости с посевом на аэробную и анаэробную среды, что сделано не было и является недостатком в диагностической тактике. Хотя быстрое ухудшение состояния пациентки не позволило бы воспользоваться этими результатами, требующими не менее 5 дней.

Таким образом, данный случай является демонстрацией негативного отсроченного действия антибиотиков, инициировавших ПМК на фоне системной воспалительной реакции. Все больше свидетельств тому, что антибиотики не являются иммунокорректорами при COVID-19

и следует избегать их профилактического применения. Только признаки острой бактериальной инфекции следует рассматривать как показания, что в общем соответствует классическому принципу антибиотикотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Farooq P.D., Nathalie H. Urrunaga N.H., Derek M., Tang D.M., Rosenvinge E.C. Pseudomembranous Colitis. *Dis. Mon.* 2015;61(5): 181–206. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.01.006
2. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016;26(5). [Ivashkin V.T. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Russ. z. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2016;26(5). (in Russian)]
3. Ferreira Ed.O., Penna B., Yates E.A. (2020) Should we be worried about *clostridioides difficile* during the SARS-CoV2 pandemic? *Front. Microbiol.* 11:581343. DOI: 10.3389/fmicb.2020.581343
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 10 (08.02.2021) утвержденная МЗ РФ. [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. Version 10 (08.02.2021) approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/804/original/>

5. RECOVERY Collaborative Group Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. www.thelancet.com. 2021:397
6. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Jean-Paul R. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:1622.
7. Shang J., Du L., Han N. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 for physicians: molecular characteristics and host immunity (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021;23(4):1. DOI: 10.3892/mmr.2021.11901
8. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Кардиология.* 2020;60(9):4–21. [Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Hakopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T., Plisyuk A.G. et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of a new coronavirus infection (COVID-19). *Cardiology.* 2020;60(9):4–21. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
9. Golpour A., Patriki D., Hanson P.J., McManus B., Heidecker B. Epidemiological impact of myocarditis. *J. Clin. Med.* 2021;10:603. DOI: 10.3390/jcm10040603.

Поступила 10.03.2021

Информация об авторах

Скуратова М.А. (Skuratova M.A.), зав. отделением кардиологии Самарской ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова
 Лебедев П.А. (Lebedev P.A.), ORCID: 0000-0003-3501-2354
 Ларина Т.В. (Larina T.V.), ORCID 0000-0003-3610-5958
 Соколов А.П. (Sokolov A.P.), ORCID 0000-0002-0447-986X
 Войшева Е.А. (Voishcheva E.A.), ORCID: 0000-0001-9326-6921
 Дулин П.А. (Dulin P.A.), д-р мед. наук, доцент кафедры

Харьков Е.И.¹, Цибульская Н.Ю.¹, Устюгов Д.И.², Павлова И.С.², Омылова Ю.В.², Хачатрян В.М.²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ МНОГОЛЕТНЕЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА В ХРОНИЧЕСКОМ ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, Россия

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича» 660062, Красноярск, Россия

Приведено клиническое наблюдение длительной, многолетней (18 лет) искусственной вентиляции легких у пациента в хроническом вегетативном состоянии.

Ключевые слова: вегетативное состояние; многолетняя искусственная вентиляция легких.

Для цитирования: Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Устюгов Д.И., Павлова И.С., Омылова Ю.В., Хачатрян В.М. Клинический случай длительной многолетней искусственной вентиляции легких у пациента в хроническом вегетативном состоянии. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):301–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-301-304>

Для корреспонденции: Цибульская Наталья Юрьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: solna33@yandex.ru

Kharkov E.I.¹, Tsiulskaya N.Yu.¹, Ustyugov D.I.², Pavlova I.S.², Omylova Yu.V.², Khachatryan V.M.²

CLINICAL CASE OF LONG-TERM ARTIFICIAL VENTILATION OF THE LUNGS IN A PATIENT IN A CHRONIC VEGETATIVE STATE

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, 660062, Krasnoyarsk, Russia

The article presents a clinical observation of long-term (18 years) artificial ventilation in a patient in a chronic vegetative state.

Key words: vegetative state; long-term artificial ventilation of the lungs.

For citation: Kharkov E.I., Tsiulskaya N.Yu., Ustyugov D.I., Pavlova I.S., Omylova Yu.V., Khachatryan V.M. Clinical case of long-term artificial ventilation of the lungs in a patient in a chronic vegetative state. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):301–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-301-304>

For correspondence: Natalia Yu. Tsiulskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy; e-mail: solna33@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.02.2021

Вегетативное состояние («бодрствующая бессознательность») представляет собой важную медико-социальную проблему. Существуют международные критерии, согласно которым можно заподозрить данное состояние.

Вегетативное состояние определяют в том случае, когда пациент не осознает себя и окружающий его мир: у него отсутствуют реакции на зрительные, слуховые, болевые и тактильные раздражители. При данном состоянии сохраняются цикл сон–бодрствование, адекватное дыхание и стабильность гемодинамики, которая поддерживается благодаря функциональной активности гипоталамуса и ствола головного мозга [1].

Характерные симптомы вегетативного состояния впервые описаны Б. Дженнеттом и Ф. Пламом [2].

Хроническое вегетативное состояние выставляется спустя год после травматических или спустя 3 мес. после нетравматических повреждений головного мозга. Наиболее значимым является длительное отсутствие осознанных действий и восприятия окружающего мира [3].

Структурные изменения вещества мозга при вегетативном состоянии могут идти по пути нейронального и аксонального повреждения. Причиной нейронального повреждения является острая диффузная гипоксия, ишемия головного мозга с диффузным ламинарным некрозом коры в сочетании с гибелью нейронов таламуса, гиппокампа, миндалин. Однако стволые структуры в целом остаются интактными [4].

Аксональное повреждение возникает в результате острого травматического повреждения. Клиническая картина при данном типе повреждения характеризуется активизацией спинальных автоматизмов, также встречается полинейропатия спинномозгового и корешкового генеза (фибрилляции мускулатуры конечностей и туловища, гипотрофии мышц кисти, распространенные нейротрофические расстройства) [5].

В клинической практике постановка диагноза «Хроническое вегетативное состояние» представляет большие сложности. В настоящее время базовой составляющей для верификации диагноза является объективный

осмотр. Поэтому необходимо уделять особое внимание клинической картине заболевания, подкрепляя полученные данные лабораторными и инструментальными методами исследования.

Сложность диагностики вегетативного состояния очевидно связана с отсутствием в нашей стране общепринятого алгоритма диагностики и единой методики оценки уровня сознания у пациентов на этапе выхода из комы [6]. В настоящее время разработано несколько диагностических шкал для клинической оценки уровня сознания пациентов с хроническим нарушением сознания. Среди них наибольшей достоверностью обладает шкала восстановления после комы (пересмотренная версия) (CRS-R) [7]. Предлагаемая шкала связана с оценкой поведенческих ответов на различные стимулы: от рефлекторных реакций, которые обеспечиваются стволовыми и подкорковыми структурами, до сложных ответов, требующих осознанного поведения и, соответственно, участия коры головного мозга.

В 2018 г. были опубликованы клинические рекомендации Американской академии неврологии, которые актуальны и на сегодняшний день. Они включают в себя алгоритмы диагностики, применяемые шкалы и исследования, которые могут помочь в установлении диагноза «Вегетативное состояние». А также руководство по ведению пациентов в вегетативном состоянии [8].

В литературе известны случаи длительного нахождения больных на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в вегетативном состоянии, однако рандомизированных, научно обоснованных данных, полученных с использованием современных методологических подходов и единых диагностических критериев, практически нет [9].

В Европе количество больных в вегетативном состоянии колеблется от 0,2 до 3,4 на 100 000 населения [10], в США варьирует от 6,4 до 14 случаев на 100 000 человек [11], в Австралии — 1,5 на 100 000 человек [12].

Нет данных о проведении крупных клинических исследований и в России. В 15 стационарах разных регионов страны за 3 года (2009–2012 гг.) был проведен анкетированный опрос, по его результатам общее число пациентов с диагнозом «Вегетативное состояние» составило 747 человек. В 2017 г. В Санкт-Петербурге анкетирование было проведено в 35 стационарах: число пациентов, находившихся в отделениях реанимации города более 30 сут за 2016 г., составило 705 пациентов, из них у 533 пациентов наблюдалось хроническое нарушение сознания [4].

Пример длительной ИВЛ у пациента с хроническим вегетативным синдромом иллюстрирует представленный нами клинический случай.

Пациент Г. заболел в 1999 г. в возрасте 9 лет. Заболевание началось с подъема температуры, сыпи на конечностях, отсутствия движений в ногах, в связи с чем был госпитализирован в детскую инфекционную больницу. Симптоматика нарастала в виде вялых параличей ног и рук, бульбарного синдрома, тазовых нарушений. Через 8 дней пациент был переведен на ИВЛ. В ликворе: белково-клеточная диссоциация, положительные

антитела к вирусу краснухи и герпеса. В ходе дообследования выставлен диагноз: «Клещевой энцефалит». Проводимая терапия — противовирусная, плазмаферез — оказалась без эффекта.

В 2001 г. переведен в Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, отделение реанимации. С диагнозом «Стойкие последствия нейроинфекции (вирусный энцефаломиелополирадикулоневрит с вариантом восходящего паралича Ландри) глазодвигательные нарушения, вялая тетраплегия, псевдобульбарный синдром, синдром децеребрации». Сопутствующее: «Аномалия Денди-Уокера».

По данным мультиспиральной компьютерной томографии от 2003 г.: «Открытая водянка головного мозга по смешанному типу».

По достижению 18 лет переведен в городскую больницу, а в 2013 г. — в больницу скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича в отделение реанимации. В диагнозе добавились нейрогенные пронаторные контрактуры предплечий, сгибательные контрактуры лучезапястных, межфаланговых суставов левой и правой кисти. Комбинированные контрактуры голеностопных суставов, плечевых суставов тяжелой степени. Сенсоневральная тугоухость 2–3-й степени. Хроническая кома тяжелой степени. Хроническое канюленошение.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии от 2013 г. в суб- и супратенториальных отделах большого и малого мозга мозговое вещество представлено отдельными островковыми частями. Желудочки и все цистерны мозга гидроцефально расширены. Признаков окклюзии ликворопроводящих путей по данным томографии не выявлено. Заключение: «Открытая прогрессирующая гидроцефалия».

Прогноз для восстановления когнитивных функций расценен как неблагоприятный, для дыхательных функций низкий.

При поступлении пациенту проводилась аппаратная вентиляция в режиме VCV, в 2014 г. режим VCV чередовался с PCV при PIP 18, PEEP +8, FiO₂ 21, Fapn 9, I:E 1:2. С 2015 г. пациент находился в режиме VCV, с попытками перевода на SIMV + PS. Ввиду отсутствия спонтанных инспираторных попыток возврат к VCV.

Трудность в прекращении ИВЛ у данного пациента заключалась в продолжающейся дыхательной недостаточности смешанного генеза, недостаточности дыхательных мышц вследствие их усталости и атрофии, нарушений нервно-мышечной проводимости. В частности, мышечные волокна диафрагмы уменьшаются и снижается эффективность их сокращения в результате смещения книзу и уплощения на фоне ИВЛ.

Попытки прекращения респираторной поддержки осуществлялись согласно международ-

ному протоколу (American College of Chest Physicians), который включает оценку попытки самостоятельного дыхания, начальный выбор параметров вентиляции легких с поддержкой давлением, признаки переносимости пациентом выбранного режима вентиляции легких с поддержкой давлением, последующий выбор параметров вентиляции, оценку возможности полного прекращения респираторной поддержки.

В январе 2016 г. на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии массивное легочное кровотечение, пульмонэктомия справа. После пульмонэктомии параметры скорректированы: V_t 300–350, MV 3–4, PIP 25, $PEEP$ +5, FiO_2 0,21, F_{ap} 15.

Ввиду присоединения респиратор-индуцированной нозокомиальной пневмонии (по данным бактериологических посевов — *Pseudomonas*), помимо вспомогательной и этиотропной терапии (антибиотикотерапия, высококалорийное питание, устранение нарушений метаболизма — анемии, гиперкоагуляции, предотвращение обезвоживания организма, профилактика нормализации функции желудочно-кишечного тракта), проводилась коррекция параметров аппаратной ИВЛ. Стратегия ИВЛ носила характер «щадящей». Выполнен переход в режим с инспираторной паузой, увеличением отношения I:E до 1:1, $PEEP$, периодическим раздуванием легких (Sigh) с установкой объема вдохов в 1,5–2 раза больше V_t и периодичностью 10–12 раз в час, не допускалось повышения PIP более 40 см вод. ст., использовались малые дыхательные объемы (5–7 мл/кг «идеальной» массы тела), несмотря на допустимую перmissive гиперкапнию, использовалась FiO_2 для поддержания достаточной SpO_2 относительно низкая частота вентиляции (12–14 в минуту).

В мае 2016 г. торакотомия, резекция VI ребра справа, дренирование плевральной полости в связи с подозрением на гнойный инфильтрат, свищ. В ходе дообследования данные патологические процессы не подтвердились.

Фоновая электроэнцефалограмма июнь 2016 г.: регистрируются грубые изменения ритмики головного мозга с отсутствием электрогенеза со стороны коры с редукцией основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга. Изменения со стороны биоэлектрической активности головного мозга носят необратимый характер. Отмечаются остаточные рефлекторные влияния на уровне стволовых структур (одиночные вертексные полифазные потенциалы).

В сентябре 2017 г. регистрируется остановка кровообращения по типу асистолии, реанимационные мероприятия с эффектом, далее интенсивная терапия носит характер продленных реанимационных мероприятий, отмечается прогрессирующее ухудшение состояния, в динамике нарастает кислородная зависимость, отмечаются признаки острого респираторного дистресс-синдрома.

По решению консилиума от сентября 2017 г. параметры аппаратной ИВЛ в режиме VCV с V_t 200, FiO_2 0,8, $PEEP$ +5, I:E 1,2:1, MV 5,3, PIP 33, C/R 11/43, F_{ap} 14. Ввиду снижения отношения PaO_2/FiO_2 ниже 100, нарастаю-

щего интерстициального отека легких по данным рентгенографии решено применить стратегию «открытых легких», мобилизацию альвеол с целью раскрыть спавшиеся нестабильные альвеолы, сохранить их открытыми, поддерживать оптимальный газообмен при возможно наименьшей амплитуде давления и возможно наименьшем среднем давлении в дыхательных путях. Прием мобилизации альвеол выполнялся без седации и миорелаксации ввиду нарушения сознания и отсутствия спонтанных инспираторных попыток у пациента, под постоянным контролем SpO_2 , частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления при продолжающейся кардиотонической поддержке. Дозы кардиотонической поддержки релевантны, с возрастанием по адреналину с 0,01 до 0,5 мкг/кг/мин, дофамину с 10 до 20 мкг/кг/мин. Повторные приемы мобилизации альвеол позволили снизить уровень положительного давления конца выдоха, повысить отношение PaO_2/FiO_2 до 150–180.

Несмотря на некоторое улучшение газообменной функции, тяжелейший патологический процесс продолжал развиваться и в конце сентября 2017 г. регистрируется повторная остановка кровообращения по типу асистолии, реанимационные мероприятия без эффекта, констатируется смерть.

Посмертный клинический диагноз: «Последствия перенесенной нейроинфекции. Хроническое вегетативное состояние с нарушением функции дыхательного центра».

Осложнения: «Госпитальная, вентилятор-ассоциированная полисегментарная пневмония единственного легкого, прогрессирующее тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 3-й стадии. Септический шок 3-й стадии с развитием респираторного дистресс-синдрома. Синдром полиорганной недостаточности в стадии декомпенсации».

Сопутствующие: «Состояние после пульмонэктомии справа от января 2016 г. по поводу легочного кровотечения, дренирование правой плевральной полости от января 2016 г. Хронический канюленоситель. Желудочно-кишечное кровотечение, остановившееся кровотечение F2B. Эрозивный гастрит. Эрозивный эзофагит, полип кардиоэзофагального перехода. Хронический уретрит, цистит».

Неблагоприятный исход заболевания был закономерен ввиду развившихся патологических процессов в течение заболевания (18 лет). В процессе интенсивной терапии были отмечены все виды дыхательной недостаточности, которые развивались постепенно, согласно течению патологических процессов.

Уникальность данного случая состоит в том, что больной находился в вегетативном состоянии на аппаратном дыхании в течение 18 лет. Причем длительное время удавалось избегать осложнений, возникающих в процессе искусственной вентиляции легких [13].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., Гречко А.В. Определение признаков сознания и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии. *Вестник РАМН*. 2016;71(4):273–280. [Kondrat'eva E.A., Avdyunina I.A., Kondrat'ev A.N., Ulitin A.Yu., Ivanova N.E., Petrova M.V., Lugina E.V., Grechko A.V. Vegetative state: difficulty in identifying consciousness and predicting outcome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):273–280. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn728
2. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. *Lancet*. 1972;1:734–737. DOI: [10.1016/S0140-6736\(72\)90242-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90242-5)
3. Вегетативное состояние. Под ред. Е.А. Кондратьева, И.В. Яковенко. М.: Медицина, 2014;361с. [Vegetative state. Ed by E.A. Kondrat'ev, I.V. Yakovenko. Moscow: Meditsina, 2014;361. (in Russian)]
4. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5–16. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznjuk I.A., Kondrat'ev A.N., Shhigolev A.V., Belkin A.A., Zajcev O.S., Prjanikov I.V., Petrova M.V., Ivanova N.E., Gnedovskaja E.V., Rjabinkina Ju.V., Sergeev D.V., Jazeva E.G., Legostaeva L.A., Fufaeva E.V., Petrikov S.S. Chronic impairment of consciousness: terminology and diagnostic criteria. Results of the first meeting of the Russian Working Group on Chronic Consciousness Disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):5–16. (in Russian)]. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1
5. Губарев Ю.Д., Чефранова Ж.Ю., Яценко Е.Л. Диффузное аксональное повреждение в практике врача-невролога. *Актуальные проблемы медицины*. 2012;22(141):1–5. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diffuznoe-aksonalnoe-povrezhdenie-v-praktike-vracha-nevrologa> (дата обращения 21.05.2021). [Gubarev Yu.D., Chefranova Zh.Yu., Yatsenko E.L. Diffuse axonal damage in the practice of a neurologist. *Actual problems of medicine*. 2012;22(141):1–5. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diffuznoe-aksonalnoe-povrezhdenie-v-praktike-vracha-nevrologa> (Access Date 21.05.2021)]
6. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Саморуков В.Ю., Домашенко М.А., Пряников И.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы. *Анестезиология и реаниматология*. 2017;62(6):449–456. [Legostaeva L.A., Mochalova E.G., Suponeva N.A., Sergeev D.V., Ryabinkina Yu.V., Samorukov V.Yu., Domashenko M.A., Prjanikov I.V., Gnedovskaya E.V., Piradov M.A. Difficulties in the clinical diagnosis of chronic impairments of consciousness and recommendations for the clinical and instrumental assessment of patients after they come out of coma. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(6):449–456. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456
7. Giacino J., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004;85(12):2020–9. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.02.033
8. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., Hammond F.M., Laureys S., Ling G.S.F., Nakase-Richardson R., Seel R.T., Yablon S., Getchius T.S.D., Gronseth G.S., Armstrong M.J. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91:450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926
9. Wade D.T. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clin. Rehabil.* 2018;32(11):1551–1564. DOI: 10.1177/0269215518777285. PMID: 29779405
10. Pisa F.E., Biasutti E., Drigo D., Barbone F. The prevalence of vegetative and minimally conscious states: a systematic review and methodological appraisal. *J. Head Trauma Rehabil.* 2014;29:E23–E30. DOI: 10.1097/htr.0b013e3182a4469f. PMID: 24052091
11. Jennett B. The vegetative state. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002;73:355–357. DOI: 10.1136/jnnp.73.4.355. PMID: 12235296
12. Donis J., Kraftner B. The prevalence of patients in a vegetative state and minimally conscious state in nursing homes in Austria. *Brain Inj* 2011;25:1101–1107. DOI: 10.3109/02699052.2011.577047. PMID: 21902460
13. Кассиль В.Л., Еременко А.А., Сапичева Ю.Ю., Выжигина М.А. Принципы механической вентиляции легких в интенсивной терапии. М.: МЕДпресс-информ, 2017;488:388–402. [Kassil' V.L., Eremenko A.A., Sapicheva Yu.Yu., Vyzhigina M.A. Principles of mechanical ventilation in intensive care. Moscow: MEDpress-inform, 2017;488:388–402. (in Russian)]

Поступила 25.02.2021

Информация об авторах

Харьков Е.И. (Kharkov E.I.), <http://orcid.org/0000-0002-8208-0926>
 Цибульская Н.Ю. (Tsibulskaya N.Yu.), <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>; SPIN-code: 4238 8156
 Устюгов Д.И. (Ustyugov D.I.), канд. мед. наук, врач отделения анестезиологии и реанимации №3 КМКБСМП им. Н.С. Карповича
 Павлова И.С. (Pavlova I.S.), клинический ординатор КМКБСМП им. Н.С. Карповича
 Омылова Ю.В. (Omylova Yu.V.), заведующая отделением анестезиологии и реанимации №3 КМКБСМП им. Н.С. Карповича
 Хачатрян В.М. (Khachatryan V.M.), врач отделения анестезиологии и реанимации №3 КМКБСМП им. Н.С. Карповича

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Крюков Е.В.¹, Симоненко В.Б.², Абашин В.Г.³

РЕФОРМЫ ПАВЛА I И ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА НА ГРАНИ ВЕКОВ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

³ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

В статье представлены данные о времени правления Павла I, его военных реформах, создании военных городков и строительстве полковых госпиталей. Показана роль Павла I в учреждении медико-хирургических академий и строительстве Московского военного госпиталя.

Ключевые слова: Павел I; медико-хирургические академии; Московский военный госпиталь; лазареты гвардейских полков.

Для цитирования: Крюков Е.В., Симоненко В.Б., Абашин В.Г. Реформы Павла I и военная медицина на грани веков. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):305–309. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-305-309>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка МО РФ; e-mail: AVG-56@list.ru

Kryukov E.V.¹, Simonenko V.B.², Abashin V.G.³

REFORMS CARRIED OUT BY PAUL I AND MILITARY MEDICINE AT THE TURN OF THE CENTURY

¹ Military Medical Academy named after Kirov S.M. of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

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

The article represents data during the rule of Paul I, his military reforms, the creation of military camps and the construction of station hospitals. The role of Paul I in the establishment of the Medicosurgical Academies and the construction of the Moscow Military Hospital is shown.

Key words: Paul I; Medicosurgical Academies; Moscow Military Hospital; field hospital.

For citation: Kryukov E.V., Simonenko V.B., Abashin V.G. Reforms carried out by Paul I and military medicine at the turn of the century. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):305–309. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-305-309>

For correspondence: Viktor G. Abashin — MD, PhD, DSc, Professor, doctor of the advisory department of the TSVKG named after P.V. Mandryk; e-mail: shilkin39@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.01.2021

Конец XVIII века ознаменовался приходом к власти императора Павла I (1754–1801).

Длительная «государственная» изоляция Павла Петровича при великолепном образовании дала ему возможность обдумать многие последующие реформы.

Первым воспитателем Павла был дипломат Федор Дмитриевич Бехтеев (1716–1761) — приверженец уставов, четких приказаний и военной дисциплины. С 1761 г. главным наставником шестилетнего Павла Петровича стал граф Никита Иванович Панин (1718–1783), русский дипломат и государственный деятель, глава русской внешней политики в первой половине правления Екатерины II.

После коронации Павла в 1796 г. последовали ожидаемые перемены в правительственных сферах, коррекция задач, стоящих перед государством.

Реформы Павла I были направлены прежде всего на централизацию власти, ограничение привилегий дворянства, смягчение положения крестьян, а также на преобразование армии. Основная суть предпринятых Павлом I преобразований в военной сфере проходила по следующим направлениям.

Регламентация службы и повышение дисциплины — создание отдельных министерств для армии и флота (Военная и Адмиралтейств коллегии); создание воинских и морского уставов, ограничивающих офи-

церов и улучшающих быт обычных солдат и матросов; большое внимание уделялось строевой подготовке («шагистике» и «фрунту» — четкости строя, выправки, про-износимым команды и т.д.).

Изменение обмундирования — введение в использо-вание теплых зимних жилетов, шинелей, а также овчин-ных тулупов и валенок (для несения караульной службы) при добавлении элементов прусской военной формы.

Создание новых подразделений и развитие инфра-структуры. В 1797 г. по указу Павла I был сформирован пионерный полк — первое крупное военно-инженерное подразделение в русской армии; 17.12.1797 г. была созда-на служба правительственной связи — фельдъегерский корпус; 08.08.1797 г. — Собственное Его Императорско-го Величества Депо карт, развитие и систематизация картографии в России и т.д.

Началось строительство постоянных казарм для пол-ков (военных городков). С принятием в 1716 г. Петров-ского «Устава воинского» стал постепенно устанавли-ваться новый порядок «квартирования» войск. На смену «бивуачному» (бивуак, нем. *biwak*, фр. *Vivouac* — по-ходный военный лагерь) пришел слободской тип разме-щения. План строительства военных слобод предусма-тривал вариант «квартирования» всей русской армии. Полковые слободы предусматривали комплекс строений и «участок огородной земли» (подсобного хозяйства).

Павел I положил начало перемещению гвардейских полков из полковых слобод в казарменные комплексы современного типа. Строительство казарм (от итал. *casa-armi* — дом-оружие) велось по образцовым проектам в формах классицизма, разработанных профессором Им-ператорской академии художеств Федором Ивановичем Волковым (1754–1803).

В казарменном городке были расположены казармы нижних чинов; офицерские квартиры; приемный покой и конский лазарет; школы, манежи, тир, гимнастиче-ские залы и плацы; канцелярия, гауптвахта, офицерское и унтер-офицерское собрания; кухня и столовые, погре-ба, ледники, кладовые; мастерские; баня с прачечной; конюшни; магазины, обозные сараи, склады и т.д. В каж-дом городке строились госпиталь (лазарет) и полковая церковь, которые часто становились центром планиро-вочной (архитектурной, ландшафтной) композиции.

После принятия решения о воинских реформах Пав-ла, в частности, только в Санкт-Петербурге были по-строены:

Лазарет Семеновского полка (комплекс казарм Се-меновского и Егерского полков, 1799–1800; Лазаретный пер., 2; архитекторы Ф.И. Демерцов, Ф.И. Волков) — Александровский госпиталь лейб-гвардии Семеновского полка — Военно-медицинский музей.

Лазарет Преображенского полка (в комплексе ка-зарм Преображенского полка, 1802–1804; архитекторы Ф.И. Волков, Ф.И. Демерцов, А.П. Иванов; Кировная ул., 35–39).

Комплекс казарм Измайловского полка. Измайлов-ский проспект Санкт-Петербурга современное название получил в 1798 г. по Измайловскому полку, там рас-

квартированному. **Офицерский корпус** Измайловского полка и госпиталь (1800 г. архитектор Луиджи Руска; Измайловский пр., 2; Фонтанки наб., 120; дом М.А. Гор-новского). **Казармы Измайловского полка** (солдат-ские), Госпитальный корпус (1798–1799 гг., архитектор Ф.И. Волков; Измайловский пр., 17; 10-я Красноармей-ская ул., 2).

Казармы Гренадерского полка (бывшие казармы Белозерского полка; у истока р. Карповки; 1805–1807 гг. архитектор Луиджи Руска). В их составе: «IV. Госпи-таль ... в который временно помещают больных, кото-рых затем переводят в большой военный госпиталь».

Павел I проявлял особый интерес к деятельности ме-дицинских учреждений. Он был обеспокоен состоянием военной медицины к концу царствования Екатерины II, так как «госпитальное дело пришло в заметный упа-док» — здания госпиталей ветшали, ухудшались усло-вия пребывания больных и т.д. [1].

Реформы Павла I напрямую не коснулись деятельно-сти Медицинской коллегии. Т.е. мероприятия, которые не требовали высочайшего согласования и утверждения, коллегия в этот период продолжала разрабатывать само-стоятельно. В сфере медицинского образования, напри-мер, в 1796 г. в училищах были восстановлены «клини-ческие палаты» и определены правила для испытания на степени лекаря и доктора медицины.

Павел, часто с цесаревичем Александром, посещал и осматривал Сухопутный, Адмиралтейский и Москов-ский госпитали.

В 1797 г. состоялся визит Павла в Московский госпи-таль. Итогом осмотра стало решение о его реформиро-вании и строительстве нового комплекса госпитальных зданий. Был составлен план строительства, рассчитан-ный на 6 лет: «Какое строение и что будет стоить по при-мерной смете генерал-майора и кавалера Хомутова [Гри-горий Аполлонович Хомутов (1752–1836)], с материалами и работой Московского генерального госпиталя на 1 280 человек. Июня 27 дня 1797 года» [2, 3].

Проект перестройки госпиталя и смета были утверж-дены Павлом I 30.06.1797 г. Осенью 1797 г. было начато строительство новых корпусов по планам архитектора Ивана Васильевича Еготова (1756–1815).



Рис. 1. 1824. Военный госпиталь

Уже после гибели Павла I (12.03.1801), к 1802 г., строительство нового Московского госпиталя было закончено. Оно завершилось возведением четырех больших каменных зданий, которые вместе с церковным корпусом составили единый архитектурный ансамбль. Главное здание украшали торжественные колоннады, фронтоны, изящные скульптуры. Комплекс включал в себя здания по периметру двора и пять жилых домов для сотрудников по проезду вдоль Солдатской слободы (сохранилось три, ул. Госпитальный вал).

В 1798 г. были основаны медико-хирургические академии.

В декабре 1798 г. барон А.И. Васильев представил на утверждение Павлу I доклад «О переустройстве медицинского дела в России», в котором наряду с другими вопросами обосновывалась острая необходимость создания академии и строительства нового здания, так как «...надлежащее изучение медицины возможно лишь в особых академиях... сооружение здания необходимо ввиду значительного увеличения учеников... требуются библиотека, кабинеты, учебные театры...» [5].

Медико-хирургическая академия

В основу создания медико-хирургических академий лег высочайший именной указ, данный действительному тайному советнику барону Алексею Ивановичу Васильеву 18.12.1798 г. об учреждении в Петербурге высшего учебного заведения по подготовке врачей для русской армии: «Соизволяя на представление ваше об устройении здесь при главных госпиталях особаго здания для врачебного училища и учебных театров в таком виде и расположении, как оные на поднесенных Нам от вас планах означены, с занятием под врачебное училище того самага места, которое по сношению вашему с Адмиралтейскою коллегиею найдено к тому удобным, а под учебные театры недоконченной между госпиталями и давно уже без употребления оставленной церкви, повелеваем: все оное произвести в настоящее исполнение, употребляя как на постройку указанного здания, так и на покупку обывательских домов, состоящих теперь на предполагаемом для врачебного училища месте, потребное число денег из сумм, присвоенных Медицинской коллегии, для чего расположить строение сие в сроки, как позволят остатки медицинских сумм за годовыми расходами, по рассмотрению вашему». Подписано: «Павел I» [5].

В указе переименования главного врачебного училища (с 1786 г.; Санкт-Петербургское медико-хирургическое училище с 1798 г.) в академию не произошло и слово «академия» не прозвучало. Однако в рукописном сочинении 1798 г. члена коллегии Эллизена¹ сказано: «...как Его Императорское Величество повелеть соизволил медико-хирургическую школу, состоящую при

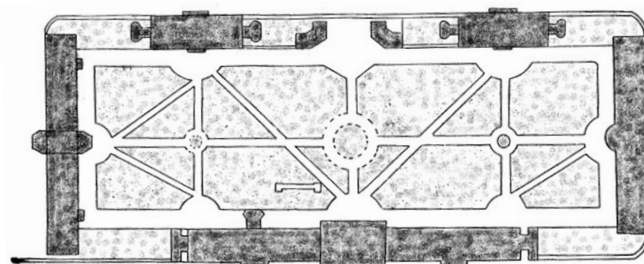


Рис. 2. Завершение строительства в 1802 г. Четыре каменных отдельно стоящих корпуса, церковный корпус (слева), госпитальная площадь (справа)

здешней сухопутной госпитали, переименовать в академию...» [6].

Только в начале 1799 г. в письменном докладе барона А.И. Васильева императору Павлу I «Об устройстве Медицинской коллегии с ее частями» впервые было применено название медико-хирургическая академия. Барон А.И. Васильев предлагал упразднить Кронштадтское врачебное училище с переводом «...госпитальных учеников в Медико-хирургическую академию...». Доклад был утвержден 12.02.1799 г. В этом же докладе впервые упоминается о создании аналогичной академии в Москве при Московском военном госпитале.

Сразу после утверждения доклада от 18.12.1798 г. началось строительство зданий медико-хирургических академий в Санкт-Петербурге на Выборгской стороне и в Москве на территории Московского военного госпиталя (по-видимому, его строительство, начатое в 1797 г., продолжилось, но с решением новых задач).

Строительство комплексов академических зданий проводилось под наблюдением директора Медицинской коллегии А.И. Васильева.

Место строительства зданий Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге (в целях сохранения клинической базы) было определено на Выборгской стороне, недалеко от Сухопутного и Морского госпиталей.

«На рубеже XVIII и XIX вв. был возведен главный корпус Императорской медико-хирургической академии, развернутый парадным двором-курдонером в сторону идущей от Невы Компанейской [наиболее правильно — Морской] улицы (позднее Нижегородской, а ныне Академика Лебедева). Проект получил утверждение 18 декабря 1798 г. Имя автора остается неизвестным, а строительством здания руководил архитектор Антонио Порто» [7, 8]. Вместе с тем есть все основания полагать, что он и был автором этого проекта. В 1792 г. по проекту Джованни Антонио Порто (Антонио делла Порто) на территории Казенного завода военно-врачебных заготовлений на Аптекарском острове было построено трехэтажное каменное здание с портиком и треугольным фронтоном, предназначавшееся для Главного врачебного училища (Медико-хирургического училища в Санкт-Петербурге).

Проекты фасадов П-образных зданий Главного врачебного училища и Медико-хирургической академии, на наш взгляд, во многом схожи (характерные черты классицизма в архитектуре):

¹ Эллизен Георг Гейнрих (Georg Heinrich Ellisen, 1756–1830) — выпускник Гельмштедского университета (Хельмштедтский университет — Universität Helmstedt, Германия, Нижняя Саксония). Доктор медицины. Штатс-физик и член Медицинской коллегии в Петербурге. Главный доктор Обуховской больницы.



Рис. 3. Здание Главного врачебного училища.

Фронтон, образующий конец склона крыши над портиком (область с крышей, поддерживаемой колоннами, ведущими ко входу в здание), или подобная форма, используемая декоративно над дверным проемом или окном. Он несколько выше крыши основного здания, расположенного за ним.

Выносные модульоны² в проекте этих зданий по фасаду под фронтоном сделаны в количестве 42 штук и разнесены: 22 — непосредственно под фронтоном, по сторонам от фронтона — по 10 (10 — 22 — 10). Также по краю фронтона (по боковым сторонам треугольника) они насчитывают по 9 штук (не считая основания и вершины треугольника).

Однако это предположение. Выводы по авторству проектов зданий Главного врачебного училища и Медико-хирургической академии следует делать специалистам.

Строительство главного здания академии было закончено в 1803 г.

В 1806–1809 гг. центральный корпус академии был частично перепланирован архитектором А.Н. Ворониным.

История Московской медико-хирургической академии (ММХА) была очень короткой и практически всегда связанной с академией в Санкт-Петербурге.

Учреждение ММХА делало ее в административном плане относительно независимой от Московского военного госпиталя, в стенах которого с 1707 г. велось преподавание в первой в России госпитальной школе, а позднее в медико-хирургическом училище. Вместе с тем госпиталь по-прежнему являлся ее материальной и учебной базой [4, 11].

В связи с учреждением ММХА главный доктор Московского госпиталя статский советник Иван Григорьевич (Мартынович) Миндерер³ в июне 1799 г. доносил

² Модильон, модульон, модильона (итал. modiglione) — архитектурная деталь ордерной архитектуры типа кронштейна, которая поддерживает выносную плиту венчающего карниза. Иногда модильон играет только декоративную роль.

³ Миндерер Иван Григорьевич (Иван Мартынович, Minderer Johann Martin, ?–1812) — генерал-штаб-доктор русских войск в Польше. «Главнoначальствующий в заднепровской армии врач». Доктор медицины. Статский советник. Ординарный член [Московского] общества [соревнования врачебных и физических наук].

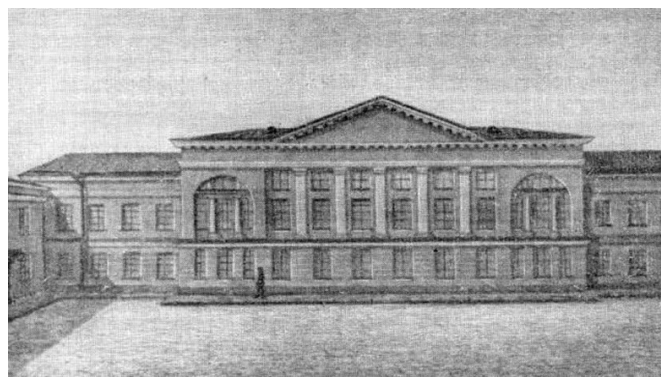


Рис. 4. Главное здание Медико-хирургической академии.

в Медицинскую коллегию: «...Ученики Московского госпиталя начинают волноваться, студентами себя называют, приняв себе мысль, что они от госпиталя по вновь изданному штату когда то будут удалены, до таких границ непослушания дошли, что вовсе никакого повиновения [госпитальному] начальству не имеют...» [9, 10].

Преподавание в ММХА началось практически сразу после ее создания в 1799 г. В Петербурге первые занятия начались в сентябре 1800 г. В состав первых учеников академии вошли воспитанники Московского (110–120 учащихся) и Елизаветградского (137 учащихся) медико-хирургических училищ. Кроме них, еще 30 подлекарей из полков ждали места.

Неожиданно 19.09.1804 г. ММХА была закрыта. Причина этого до конца (или вообще) неизвестна, так как объективных причин для этого не было. Наиболее вероятно (или возможно), это было сделано по «внутридворцовым» мотивам после смерти Павла. Академии были его детищем...

Уже 25.09.1804 г. в Санкт-Петербург были переведены 45 учеников, из них 14 четвертого, 14 третьего и 17 второго класса.

С большой горечью профессор Г.Г. Скориченко⁴ пишет: «Так от древнейшей медицинской школы не осталось ничего...».

Однако жизнь настойчиво требовала все большего числа медиков — не хватало военных врачей. Было признано, что одна Петербургская академия не в состоянии должным образом обеспечить преподавание значительному числу учащихся. Особенно остро это сказалось при проведении практических занятий по клиническим дисциплинам. Московский университет выпускал недостаточное число врачей, а Харьковский (открыт 17.01.1805 г.) и Казанский (открыт в феврале 1805 г.) были только организованы.

В 1808 г. по предложению Я.В. Виллие было решено восстановить Московскую медико-хирургическую академию, но уже как отделение Санкт-Петербургской.

⁴ Скориченко-Амбодик Григорий Григорьевич (1858–1928) — русский историк медицины, библиограф, патолог. В книге «История Императорской военно-медицинской (бывшей медико-хирургической) академии за сто лет 1798–1898» (стр. 60).



Рис. 5. Современный вид здания бывшего Главного врачебного училища (Инструментальная ул., 3 литера «К»)

Г.Г. Скориченко с не меньшей горестью пишет: «В обоих случаях [закрытие и вновь открытие Московской академии] действовали недостаточно обдуманно, быстро, оттого и результаты были плачевны» [4, стр. 60].

Короткое правление Павла I дало направление дальнейшего развития не только военного дела (военного административного строительства) в России, но и военной медицины и медицинского образования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скороходов Л.Я. Краткий очерк истории русской медицины. Л.Я. Скороходов; науч. ред. и коммент. М.В. Супотницкого. М.: Вузовская книга, 2010:430. [Skorokhodov L.Ya. A brief outline of the history of Russian medicine. L.Ya. Skorokhodov; scientific ed. and commentary by M.V. Supotnitsky. Moscow: Vuzovskaya kniga, 2010:430. (in Russian)]
2. Крупчицкий А.М. Общий очерк деятельности Московского Коммунистического военного госпиталя в период 1707–1942 гг. Краткая история Московского коммунистического военного госпиталя б. Московского генерального военного госпиталя имени

- Петра I. М. 1942:7–22. [Krupchitsky A.M. A general outline of the activities of the Moscow Communist military Hospital in the period 1707–1942. A brief history of the Moscow Communist military Hospital b. Moscow General Military Hospital named after Peter I. Moscow: 1942:7–22. (in Russian)]
3. Крупчицкий А.М. Старейший госпиталь страны. Сб. научных работ к 240-й годовщине военного госпиталя Вооруженных Сил Союза ССР имени академика Н.Н.Бурденко. М. 1945:5–13. [Krupchitsky A.M. The oldest hospital of the country. Sb. research papers to 240-th anniversary of the military hospital of the Armed Forces of the USSR named after academician N.N. Burdenko. Moscow, 1945:5–13. (in Russian)]
 4. Алелеков А.И. История Московского военного госпиталя в связи с историей медицины в России к 200-летию его юбилею, 1707–1907. М., 1907. [Alelekov A.I. History of Moscow Military Hospital in connection with the history of medicine in Russia to 200 years of his birthday, 1707–1907, M., 1907. (in Russian)]
 5. Ивановский Н.П. (ред.) История Императорской Военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет, 1798–1898. СПб. 1898:1186. [Ivanovsky N.P. (ed.) History of the Imperial Military-Medical (formerly Medical-surgical) Academy for a hundred years, 1798–1898. SPb. 1898:1186. (in Russian)]
 6. Яковлев Г.М., Гайдар Б.В., Самойлов В.О., Шустов С.Б., Гребенюк А.Н. Военно-медицинская академия — колыбель отечественной медицины. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014;4(48):239–246. [Yakovlev G.M., Gaidar B.V., Samoilov V.O., Shustov S.B., Grebenyuk A.N. Military Medical Academy — the cradle of domestic medicine. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2014;4(48):239–246. (in Russian)]
 7. Пунин А.Л. Архитектура Петербурга середины и второй половины XIX века. Том 3: 1860–1890-е годы. СПб., Крива, 2019:297. [Punin A.L. Architecture of St. Petersburg in the middle and second half of the XIX century. Volume 3: 1860–1890-ies. SPb., Kriga, 2019:297. (in Russian)]
 8. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Письмо барона А.И. Васильева и Высочайший Указ Екатерины II от 29 апреля 1796 г., которым «повелено для врачебных училищ выстроить при здешних госпиталях в удобном месте пристойное здание». Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011;4(4):195–200. [Milasheva N.V., Samoilov V.O. The letter of Baron A.I. Vasiliev and the Highest Decree of Catherine II of April 29, 1796, which «ordered for medical schools to build a decent building at the local state capitals in a convenient place». Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2011;4(4):195–200. (in Russian)]
 9. Попов Г.М. Роль Московского военного госпиталя в развитии высшего медицинского образования в России. К 250-летию Главного военного госпиталя имени Н.Н. Бурденко Министерства обороны СССР. Советская медицина. 1957;12:102–107. [Popov G.M. The role of the Moscow Military Hospital in the development of higher medical education in Russia. To the 250th anniversary of the Main Military Hospital named after N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the USSR. Soviet Medicine. 1957;12:102–107. (in Russian)]
 10. Прейсман А.Б. Московская медико-хирургическая академия. М., Медгиз 1961:110. [Preysman A.B. Moscow medico-surgical Academy. Moscow: Medgiz 1961:110. (in Russian)]
 11. Крупчицкий А.М. Старейший русский госпиталь. Труды Главного военного госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко. Выпуск VI. М., Медгиз. 1949:5–10. [Krupchitsky A.M. The oldest Russian hospital. Proceedings of the Main Military Hospital named after Academician N.N. Burdenko. Issue VI. Moscow: Medgiz, 1949:5–10. (in Russian)]

Поступила 29.01.2021

Информация об авторах

Крюков Евгений Владимирович (Kryukov Evgeny Vladimirovich) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, генерал-майор медицинской службы, начальник ВМА им. С.М. Кирова
Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir Borisovich) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, генерал-майор медицинской службы, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова (Москва)
Абашин Виктор Григорьевич (Abashin Victor Grigoryevich) — д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы запаса, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

© БОКАРЕВ И.Н., 2021

Бокарев И.Н.**ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ 50 ЛЕТ. ЧАСТЬ 2**

Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Для цитирования: Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 2. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):310–313. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-310-313>*Для корреспонденции:* Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор; e-mail: bokarevin@yandex.ru**Bokarev I.N.****HEMOCOAGULATION STUDY IN VARIOUS PATIENTS OVER A PERIOD OF 50 YEARS. PART 2**

Russian Association on Thrombosis, Bleeding and Vascular Pathology A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

For citation: Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over a period of 50 years. Part 2. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):310–313. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-310-313>*For correspondence:* Igor N. Bokarev — MD, PhD, DSc, professor; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Received 13.01.2021

Как было изложено в 1-й части статьи, опубликованной в журнале «Клиническая медицина» № 3, 2021, вопросы внутрисосудистого микросвертывания крови активно изучались многими авторами. Но самым решающим событием в этой области надо считать открытие Дональдом МакКеем (Donald McKay) [1] диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — ДВС-синдрома, которое он сделал в 1950 г. В процессе аутопсии тела женщины, погибшей в акушерской клинике в результате массивного геморрагического осложнения родов, Д. МакКей вместо геморрагических явлений обнаружил практически во всех сосудах погибшей множество тромбов. Пораженный этим, МакКей назвал данное явление феноменом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Старшие коллеги МакКея — акушер Чарльз Шнайдер и патолог Уолтер Сиггертс — сделали это понятие широко известным, доложив о его существовании на 4-м Американском конгрессе акушеров в 1951 г., где Ч. Шнайдер и У. Сиггертс доложили о наблюдении Д. МакКея [2, 3].

В нашей стране этот вопрос активно разрабатывался Марией Семеновной Мачабели, которая даже претендовала на первенство в открытии тромбгеморрагического феномена [4].

Блестящий биохимик Д.М. Зубаиров теоретически предсказал, что кровь в организме человека свертывается постоянно [5]. Наши работы вместе с моими докторантами Я.М. Еной [6], В.А. Сятковским [7] и В.К. Великовым [8] о внутрисосудистом микросвертывании крови при многих заболеваниях выявляли возможность реального существования этого феномена. Изучая некоторые показатели гемокоагуляции на большом контингенте больных, страдающих различными хроническими заболеваниями, мы выявили значительные колебания отдельных показателей как у разных больных, так и у одного и того же пациента при заборе крови в разное время. Это дало нам основание предположить постоянную ак-

тивность внутрисосудистого свертывания крови в организме человека и даже высказать предположение о возможности вмешательства в патологический процесс через целенаправленную фармакологическую регуляцию свертывания крови (1974 г.). Работа, проведенная в лаборатории Пола Дидишайма [9], где мы изучали адгезию тромбоцитов к искусственной поверхности — купрофену, — дала нам основание предложить возможность количественного определения интенсивности формирования тромбоцитарных сгустков внутри сосудистого русла на основании измерения в плазме уровня 4-го фактора тромбоцитов. Возможность определения маркеров прокоагулянтного и тромбоцитарного компонентов гемокоагуляции позволили отметить различия в их интенсивности и высказать предположение об относительной независимости их друг от друга. Исследования, проведенные на большом контингенте больных с хронической патологией, дали основание выявить различную значимость отдельных компонентов гемокоагуляции для разных болезней.

Мы также исследовали маркеры интенсивности внутрисосудистого свертывания крови у ряда больных и обнаружили у пациентов, страдавших ИБС и сахарным диабетом, увеличение активности тромбоцитарного звена гемокоагуляции, по сравнению с прокоагулянтным. У больных ревматоидным артритом повышение интенсивности прокоагулянтного звена гемокоагуляции было более значимым, чем интенсивность тромбоцитарного компонента. При остром лейкозе интенсивность тромбоцитарного звена гемокоагуляции была почти идентичной повышению активности прокоагулянтного звена [10]. Изучение выраженности повышения фибринолитической активности крови в сопоставлении с повышением гемокоагуляции также показало отсутствие между ними строгого параллелизма. Мы также провели исследование наиболее точного маркера внутрисосудистого фибринообразования — фибрин-мономера, лишенного

фибринопептидов А и В (табл. 1). Его уровень измеряли при таких патологических состояниях, как острый коронарный синдром и гемофилия, предполагающих наличие различных клинических феноменов — тромбозов и геморрагий. В ходе работы выявили следующий интересный факт. У больных гемофилий, у которых, казалось бы, кровь плохо свертывается и соответственно уровень показателя фибрин-мономера, лишённого фибринопептидов А и В, должен быть низким. Однако, вопреки ожидаемому, он оказался выше, чем у здоровых лиц [11].

Полученные данные заставили нас более внимательно посмотреть на уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови у здоровых людей. Результаты наших исследований были сопоставлены с данным, полученными в других учреждениях мира. Все это позволило сделать вывод о том, что процесс внутрисосудистого свертывания крови у человека протекает постоянно, существенно варьируя в своей интенсивности, и поэтому нами были внесены определенные коррективы в свое понимание синдрома ДВС.

Наши соображения по вопросу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови были сформированы на основании тридцатилетнего изучения данной проблемы и на исследовании более 1500 больных; результаты этой работы были опубликованы в отечественных и зарубежных изданиях. Основные положения наших взглядов заключаются в следующем.

1. Постоянное обнаружение маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных и здоровых людей дает основание утверждать, что процесс внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) является постоянно существующим и его следует выделить особо и обозначить, назвав термином «*постоянное внутрисосудистое свертывание крови — ПВС*».

2. Интенсивность ПВС может быть различной. Показатели концентрации маркеров ВСК, обнаруживаемые при популяционном обследовании здоровых людей, следует считать нормальными. Повышение интенсивности ВСК может отмечаться как при кратковременных заболеваниях, так и при определенных физических нагрузках. В таких случаях наблюдается самостоятельное возвращение данных показателей к нормальным величинам. При наличии хронических заболеваний обычно отмечается постоянное повышение интенсивности ВСК, которое не проявляется какими-то особыми изменениями клинической картины основного заболевания. Выраженное повышение интенсивности ВСК, которое оказывает влияние на клиническую картину, сопровождается нарушением функции органов и тканей. И именно эта стадия соответствует понятию острого ДВС-синдрома (табл. 2).

3. ДВС-синдром следует рассматривать как вариант ПВС, при котором повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания является непосредственной причиной нарушения функций органов и тканей организма, что может выражаться в виде избыточной кровоточивости, одновременным поражением многих органов, микро-, макротромбозированием и их различными сочетаниями.

4. Различия в степени повышения интенсивности ВСК могут нарастать постепенно и лишь на определенном этапе приводить к развитию выраженной клинической картины ДВС. В то же время клинические проявления этого синдрома могут развиваться очень быстро. В связи с вышесказанным приоритет в диагностике должен отдаваться сочетанию анализа лабораторных показателей с учетом особенностей и клинической картины заболевания.

Таким образом, после предложения концепции постоянного внутрисосудистого свертывания крови, понятие синдрома ДВС и его места в многообразии выраженностей внутрисосудистого свертывания крови стало конкретным и определенным. Это отражено в табл. 2.

Нами было высказано предложение, которое заключалось в том, что для определения понятия ДВС-синдрома следует руководствоваться наблюдениями Д. МакКея, добавив к ним лишь то новое, которое позволяет внести в понятие большую точность и ясность. При этом следует уточнить характер клинических проявлений, которые следует ожидать врачу при диагностировании данного феномена, а также выяснить, какова структура внутрисосудистых сгустков. Под ДВС-синдромом мы предложили понимать лишь такой феномен, который характеризуется интенсивным формированием внутрисосудистых кровяных сгустков, образующихся

Таблица 1

Показатели безфибринопептидного фибрин-мономера у больных ИБС и гемофилией

Нозология	Количество обследованных	Показатели
ИБС: инфаркт миокарда	19	6,99 ± 2,85
Нестабильная стенокардия	8	7,84 ± 2,77
Стабильная стенокардия	21	11,1 ± 2,4
Гемофилия А	8	1,57 ± 0,56
Здоровые лица	23	0,99 ± 0,26

Таблица 2

Выраженность интенсивности постоянного внутрисосудистого свертывания крови

1-я степень	Уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы
2-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние преходяще и его влияние на функции органов и систем организма практически незаметно
3-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но его влияние на обычную клиническую картину заболевания не всегда четко определяется. Предполагается, что целенаправленная регуляция интенсивности внутрисосудистого свертывания крови может улучшить прогноз заболевания
4-я степень	Повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. Синдром ДВС

преимущественно в микроциркуляторном русле, которые могут иметь различную морфологическую структуру, различные формы клинического проявления и приводят к острому нарушению функций органов и тканей и угрожающих жизни.

В комитете ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза (МОТГ–ISTH) велась активная дискуссия по определению понятия ДВС и его выявлению. Мое предложение как сопредседателя комитета было изложено в Ливерпуле на заседании комитета ДВС в 2000 г. Тогда же на нашем национальном конгрессе в 2000 г. мы приняли свои рекомендации о ПВС-ДВС-синдроме. В то же время решение комитета было опубликовано в журнале *Thrombosis and Haemostasis* [12], где наше предложение не было представлено. Представители комитета взяли на вооружение рекомендации японского министерства здравоохранения и социального обеспечения и стали создавать формулы подсчета баллов для определения наличия «открытого» и «скрытого» ДВС-синдрома. В связи с этим нами было принято решение опубликовать руководство, созданное группой экспертов Всероссийской ассоциации тромбозов, геморагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова в составе И.Н. Бокарева, Л.В. Поповой и А.А. Савина [13]. Целью этой работы были ограничение ненужного и необоснованного применения термина ДВС, окончание бесконечных и бесплодных дискуссий по определению понятия ДВС и отличия острого ДВС от хронического с помощью предложенной нами концепции существования постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови, а также прекращение использования малоинформативного термина «гиперкоагуляция». Руководство было издано на русском, английском и немецком языках и представлено на международных конгрессах тромбоза и гемостаза.

В данной статье я еще раз повторю основные положения нашей концепции.

Постоянное присутствие в плазме как больных, так и здоровых лиц маркеров происходящего процесса гемокоагуляции дает основание утверждать, что внутрисосудистое микросвертывание крови является перманентным процессом человеческого организма. Именно это и лежит в основе предлагаемого нами термина «постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови» — ПВСМСК.

Было предложено разделить этот процесс на 4 степени с учетом его интенсивности, в зависимости от уровня маркеров внутрисосудистого свертывания — D-димера и 4-го фактора тромбоцитов.

Дано конкретное определение ДВС-синдрома — он рассматривается как феномен, характеризующийся острым и интенсивным формированием внутрисосудистых микротромбов, которые образуются в микроциркуляторном русле; они могут иметь различную морфологическую структуру, различные формы клинических проявлений и приводить к острому нарушению функции органов и тканей, угрожая жизни больного. ДВС — это только определенная стадия интенсивности постоянного

внутрисосудистого микросвертывания крови. Она может иметь различные клинические проявления в виде кровоточивости, нарушения функций отдельных органов, сочетания микротромбозов и макротромбозов, вызывать острую гипотонию, а также слагаться из различных комбинаций этих состояний.

Степени интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови

Первая степень. Нормальное ПВСМСК.

Уровень маркеров формирования микротромбов нормален.

Вторая степень. Преходящее повышение интенсивности ПВСМСК.

Уровень маркеров формирования микротромбов повышен. Это повышение нестабильно и показатели самостоятельно возвращаются к нормальному уровню

Третья степень. Повышение интенсивности ПВСМСК.

Уровень маркеров формирования микротромбов повышен постоянно, стабильно, но не имеет каких-то особенных клинических проявлений. Предполагается, что целенаправленная регуляция интенсивности ПВСМСК сможет помочь в лечении заболеваний.

Четвертая степень. Повышение интенсивности ПВСМСК.

ДВС-синдром

Повышение интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови происходит быстро, резко и оказывает существенное влияние на функции органов и тканей больного, угрожая его жизни.

Концепция ПВСМСК позволяет решить многие острые противоречия и дает практическую полезную информацию о ДВС. Врачу нет нужды искать хронический ДВС, так как кровь перманентно находится в состоянии микросвертывания. Это дает определенную пользу практикующему врачу, который должен понимать, что микросвертывание крови происходит постоянно, и говорить о какой-то гиперкоагуляции не имеет смысла.

Доктор также должен знать, что возможность формирования внутрисосудистых тромбов как в микроциркуляторном, так и в макроциркуляторном русле зависит от основной болезни, а также от состояния сосудистой стенки, скорости кровотока и тромбофилии — генетической предрасположенности к формированию тромбов.

Важной причиной публикации нашей концепции является желание остановить применение врачами термина «гиперкоагуляция», который в клинической практике применяется очень часто. Врачу должно быть ясно, что определение уровня маркеров внутрисосудистого микросвертывания крови не сможет ему помочь предсказать скорость прогресса такого нарастания интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови, который достигнет четвертой стадии — стадии ДВС. Практикующему врачу нет нужды ориентироваться на уровень маркеров ПВСМСК. При каждом заболевании, для которого характерен высокий риск развития ДВС-синдрома, та-

ких как сепсис, инфекции, неоплазмы, травмы и хирургическое повреждение тканей, аутоиммунные болезни, акушерская патология, цитостатическая терапия, врач должен всегда учитывать возможность развития ДВС-синдрома. Только в этом случае возможно правильное и быстрое распознавание развития ДВС. Для этого необходим постоянный динамический контроль за уровнем фибриногена и тромбоцитов в крови больного. Их прогрессивное снижение в сочетании с соответствующей клинической картиной должно рассматриваться как реальная причина для диагностики ДВС-синдрома и начала его активного лечения.

О нашей работе по изучению и применению противотромботической и тромболитической терапии мы сообщим в следующей статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McKay D.C. Disseminated intravascular coagulation. an intermediary mechanism of disease. New York: Evanstone, London: Harper and Row. 1965.
2. Schneider C.L. "Fibrin embolism" (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. *Surg. Gynec. Obstet.* 1951;92:27–34.
3. Schneider C.L. Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) and the etiology of eclampsia. *J. Obst. Gynaec. Brit Emp.* 1951;58:538–554.
4. Мачабели М.С. *Коагулопатические синдромы*. М.: Медицина, 1970. [Machabeli M.S. Coagulopathy syndroms. Moscow: Meditsina, 1970. (in Russian)]
5. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978. [Zubairov D.M. Biochemistry of blood coagulation. Moscow: Meditsina, 1970. (in Russian)]
6. Ена Я.М. Внутрисосудистое микросвертывание крови у больных гипертонической болезнью (вопросы патогенеза, клинико-лабораторной диагностики и лечение). Автореф. дис. доктора мед. наук. М., 1990. [Yena Y.M. Intravascular microcoagulation of blood at arterial hypertension patients (pathogenesis, clinical and laboratory diagnosis and treatment). Doctoral medical science dissertation. Moscow, 1990. (in Russian)]
7. Сятковский В.А. Роль общих и частных механизмов в патогенезе синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Автореферат дис. доктора мед. наук. М., 1992. [Syatkovsky V.A. The Role of common and particular mechanisms in the patogenesis of disseminated intravascular coagulation syndrome. Doctoral medical science dissertation. Moscow. 1992. (in Russian)]
8. Великов В.К. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови и значение его в коррекции при диабетической микроангиопатии. Автореферат дис. доктора мед. наук. М., 1989. [Velikov V.K. Chronic Intravascular microcoagulation of blood and its Role in the correction of Diabetic microangiopathy. Doctoral medical science dissertation. Moscow. 1989. (in Russian)]
9. Бокарев И.Н., Франта Д., Стропп Д., Дидишайм П. Взаимосвязь 4-го фактора тромбоцитов и гемоглобина плазмы с адгезией тромбоцитов, измеряемой в текущей цельной крови. Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1985:137–138. [Bokarev I.N. Franta D., Strop D., Didischeim P. Platelet Factor 4 and its interaction with platelets adhesion in the moving blood. in anticoagulant treatment in clinical practice. New in theory, diagnosis and clinical work. P. Collection of scientific works. Publ. Moscow Med. Inst. Moscow, 1986:137–138. (in Russian)]
10. Бокарев И.Н. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови в клинике внутренних болезней. Автореферат дис. доктора мед. наук. М., 1980. [Bokarev I.N. Chronic intravascular microcoagulation of blood in the clinic of internal medicine. Doctoral medical science dissertation. Moscow, 1980. (in Russian)]
11. Bokarev I. Ermolaeva O. Continuous intravascular coagulation of patients with hemophilia. *Hamophilia-2000 World Congress*. Montreal. July 16-21.2000. n 20.
12. Taylor F.B. Jr, Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327–1330.
13. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. М., 2014, 2016. [Bokarev I.N., Popova L.V., Savin A.A. DIC-syndrom and constant intravascular microcoagulation of blood, dic-syndrom oder verbrauchskoagulopathie und eine standige intravaskulare mikroblutgerinnung. Moscow, 2014, 2016. (in Russian)]

Поступила 13.01.2021

Дискуссия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Шилкина Н.П.¹, Дряженкова И.В.², Юнонин И.Е.¹, Четвертакова Ж.Е.¹

ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Ярославль», 150030, Ярославль, Россия

Новые данные о патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний с участием процессов аутоиммунитета и аутовоспаления вновь привлекают внимание к гетерогенности системных васкулитов (СВ), их номенклатуре, классификации, патогенезу и подходам к терапии. Обсуждаются рекомендации второй Международной согласительной конференции в Chapel Hill (CHCC2012) и рекомендации EULAR (2016, 2018) по диагностике и лечению СВ. Приводятся данные обследования 141 больного с различными формами системных васкулитов и 18 больных с заболеваниями, которые относятся к группе аутовоспалительных процессов, а также ретроспективный анализ 130 больных ревматическими заболеваниями, у которых была выявлена гипериммуноглобулинемия E.

Ключевые слова: системные васкулиты, аутовоспаление, IgA-васкулит, гипериммуноглобулинемия E.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е., Четвертакова Ж.Е. Дискуссионные аспекты проблемы системных васкулитов и аутовоспалительных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):314–320.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-314-320>

Для корреспонденции: Шилкина Наталья Петровна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ; e-mail: shilkin39@mail.ru

Shilkina N.P.¹, Dryazhenkova I.V.², Yunonin I.E.¹, Chetvertakova Zh.E.

DEBATABLE ASPECTS OF SYSTEMIC ANGIITIS AND AUTOINFLAMMATORY DISEASES

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia²Private healthcare institution «Clinical Hospital „RZhD-Medicine“ of the city of Yaroslavl», 150030, Yaroslavl, Russia

The new data about immune-inflammatory rheumatic diseases pathogenesis with the participation of the processes of autoimmunity and autoinflammation attract attention to the heterogeneity of systemic angitis, their nomenclature, classification, pathogenesis and the approaches to the therapy. Recommendations of the second International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC2012) and EULAR recommendation (2016, 2018) regarding diagnostics and treatment of SA are discussed. The data of 141 patients with various forms of SA and 18 patients with the diseases, which relate to the group of autoinflammatory processes as well as the retrospective analysis of 130 patients with the hyperimmunoglobulinemia E are given.

Key words: systemic angitis; autoinflammation; IgA vasculitis; hyperimmunoglobulinemia E.

For citation: Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Yunonin I.E., Chetvertakova Zh.E. Debatable aspects of systemic angitis and autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):314–320. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-314-320>

For correspondence: Nataliya P. Shilkina — MD, PhD, DSc, prof., professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of YAGMU; e-mail: shilkin39@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.01.2021

Настоящая работа продолжает обсуждение некоторых дискуссионных вопросов проблемы системных васкулитов (СВ) в связи с выявленными новыми звеньями их патогенеза, номенклатурой и современными подходами к диагностике и лечению [1].

Обследован 141 больной СВ: 15 — узелковым полиартериитом (УП), 20 — облитерирующим тромбангиитом (ОТ), 31 — неспецифическим аортоартериитом (НАА), 30 — геморрагическим васкулитом (ГВ), 24 —

гранулематозом Вегенера (ГрВ), 7 — криоглобулинемическим васкулитом (КВ), 14 — другими формами СВ и 18 больных с аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ): 8 — болезнью Бехчета (ББ), 2 — с периодической болезнью (ПБ), 5 — семейной холодовой крапивницей, 2 — идиопатическим лобулярным панникулитом (ИЛП) и 1 — рецидивирующим полихондритом.

Проведено исследование комплемента. Уровень анти-эндотелиальных антител (АЭА) выявляли методом твер-

Дискуссия

дофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Саложин К.В. и соавт., 1995). Твердофазный ИФА использован и для определения антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК (аДНК), антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител изотипов IgG и IgM (аКЛ IgG и аКЛ IgM), криоглобулинов, концентрации антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ) и С-реактивного белка (СРБ). Определены провоспалительные интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

В настоящее время принято считать, что отзвучали споры по поводу «классовой» принадлежности СВ. По МКБ-10 СВ отнесены к XIII классу — «Болезни костно-мышечной системы (БКМС)», подклассу «Системные поражения соединительной ткани» и занимают рубрику M30–M36, хотя их принадлежность к БКМС в плане терминологии также не совсем корректна, но была оправдана общими звеньями патогенеза, системностью процесса и подходами к лекарственной терапии.

Современные данные о патогенезе иммуновоспалительных (ИВЗ) заболеваний с их разделением на аутоиммунные (АИЗ) и АВЗ вновь вызывают дискуссию в связи с гетерогенностью СВ, включенных в рубрику M30–M36.

В практике ревматолога встречаются случаи, когда в течение длительного времени у больного высокая лихорадка и клиническая симптоматика, напоминающая инфекционный процесс или ревматические заболевания, но ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для АИЗ, не определяется. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса, помимо лихорадки, проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек. Нередко больные получают направление к ревматологу для исключения системного аутоиммунного ревматического заболевания, включая СВ.

Эти состояния определяются как АВЗ — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся беспричинно повторяющимися обострениями воспалительного процесса вследствие генетически обусловленных нарушений врожденного иммунитета и сопровождающихся бесконтрольной гиперсекрецией интерлейкина-1 β (IL-1 β) [2–4].

Классификация АВЗ на основании новых данных об их патогенезе и критерии их активности освещены в работе Н.А. Мухина и соавт. [5]. Отмечено, что одними из основных эффекторных клеток аутовоспалительных реакций являются нейтрофилы, которые способны уничтожить патоген с помощью такого механизма, как фагоцитоз. В то же время описан новый путь активации нейтрофилов, сопряженный с их гибелью, — нетоз, развитие которого могут вызвать провоспалительные медиаторы, такие как TNF- α , IL-8 и другие. Клетки, вступившие в нетоз, не поглощаются фагоцитами и запускают механизм активации воспаления [5, 6].

АВЗ включают целый ряд заболеваний, прежде всего

моногенных периодических лихорадок, включая семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ), или периодическую болезнь, криопирин-ассоциированных синдромов (КАПС) типа семейной холодовой крапивницы, а также немонагенных (мультифакторальных) заболеваний типа болезни Бехчета и других. АВЗ относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена. В их основе лежит нарушение регуляции механизмов воспаления [7–9].

С.О. Салугина и соавт. [3, 7] считают, что АВЗ являются «диагнозом исключения». Следует исключить инфекционные заболевания, неопластические процессы, воспалительные ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, иммунодефициты. Важным практическим выводом из проведенного исследования становится тот факт, что повышение уровня острофазовых маркеров в крови в течение заболевания является облигатным признаком для постановки диагноза АВЗ [3].

Для этих состояний характерно наличие острофазового воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, сывороточного амилоида А-SSA и отсутствие аутоантител и специфических аутореактивных клеток [3]. Полученные нами данные полностью подтверждают указанный вывод.

Появились сведения о роли аутовоспаления в патогенезе ББ, идиопатического лобулярного панникулита, ГВ.

В 2012 г. вторая Международная согласительная конференция в Chapel Hill (CHCC2012, США) заменила классификацию 1994 г., сохранив анатомический принцип с учетом иммунных механизмов развития СВ [10–13].

Болезнь/синдром Бехчета представляет собой системный васкулит, который имеет этнические особенности и поражает сосуды различного типа и калибра, затрагивающий кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему («нейро-Бехчет») и желудочно-кишечный тракт. В нашей стране основополагающими работами по диагностике и лечению этой «болезни Великого шелкового пути» стали труды З.С. Алекберовой [14, 15]. ББ по МКБ-10 относится к M35 «Другие системные поражения соединительной ткани» (M35.2). Классификация CHCC2012 [11] трактует ББ как «Вариабельный васкулит», который, как сказано выше, может поражать сосуды различного типа и калибра. В то же время и ранее ревматологи обращали внимание, что это заболевание по течению несколько отличалось от типичных васкулитных синдромов, хотя описывали и так называемый «васкуло-Бехчет» [14, 15]. Иммунный механизм ББ в классификации, в отличие от других СВ, не представлен. Выявлен генетический маркер ББ — HLA-B51.

Под наблюдением находились 8 больных ББ, которые обследованы по новым рекомендациям по ведению пациентов с ББ (EULAR, 2018) [16]: афтозный стоматит (100%), язвы в области гениталий (50%), поражения глаз (75%) и кожи (37%). Эпизоды лихорадки отмечены у всех больных, причем в 3 случаях она достигала 38,5 °С. Серологические маркеры, типичные для АИЗ, были для

больных ББ нехарактерны, что, конечно, всегда обращало на себя внимание. У 4 больных был сделан генетический анализ с определением генетического маркера ББ — HLA-B51, который был положительным.

Были представлены 5 принципов и 10 рекомендаций по ведению больных ББ [17]. Рекомендации EULAR предполагали замену термина «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета», что до настоящего времени остается предметом дискуссий. В связи с тенденцией к отмене эпонимов (названий болезней по имени авторов) возникает вопрос: «Правомочно ли оставить название “слизисто-кожно-офтальмологический синдром” и относится ли болезнь Бехчета к группе СВ?»

Современные представления о болезни Бехчета приведены в детальном клиническом разборе С.В. Моисеева и соавт. [18].

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) (панникулит Вебера–Крисчена) включен в группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки с вовлечением опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, относится не к СВ, а к системным поражениям соединительной ткани (M35.6 по МКБ-10). Предполагается ключевая патогенетическая роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α [19, 20]. М.Ю. Крылов с соавт. [21] показали возможность использования генетического тестирования для прогнозирования клинического течения заболевания. Под нашим наблюдением находились 2 пациента с ИЛП. Заболевание характеризовалось рецидивирующей лихорадкой, болями в суставах и мышцах, появлением узлов в подкожно-жировой клетчатке. Диагноз был поставлен с использованием алгоритма, предложенного О.Н. Егоровой и соавт. [20]. Авторы выделили 4 формы ИЛП: узловатую, бляшечную, инфильтративную и мезентериальную.

Проведенное исследование продемонстрировало нозологическую самостоятельность ИЛП и подтвердило его место в МКБ-10. В то же время О.Л. Иванов [22] трактовал узловатую эритему как гиподермальный ангиит.

В настоящее время из группы СВ выделены АНЦА-ассоциированные васкулиты, что не отражено в МКБ-10. АНЦА-антинейтрофильные цитоплазматические антитела относятся к классу органонеспецифических аутоантител, реагирующих с различными компонентами цитоплазмы нейтрофилов.

АНЦА рассматриваются как серологический маркер микроскопического полиангиита (МПА), который не указан в МКБ-10, гранулематоза с полиангиитом (Вегенера (M31.3)), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (полиартериит с поражением легких (Черджа–Стросс) M30.1) (ЭГПА). Классификация СНСС2012 объединяет эту группу как «АНЦА-ассоциированный васкулит мелких сосудов» [11, 13].

Гранулематоз с полиангиитом впервые был описан Н. Klinger в 1931 г. [23] как вариант узелкового периартериита, а затем Friedrich Wegener в 1936 и 1939 гг. [24, 25] представил эту патологию как отдельный синдром с мультифокальным некротизирующим воспале-

нием, названным гранулематозным или гранулематозом Вегенера. В английскую литературу термин введен G.C. Godman и J. Churg в 1954 г. [26].

В ноябре 2010 г. R.J. Falk и другие клиницисты [27], занимающиеся проблемой васкулитов, предложили новое название гранулематоза Вегенера, некротизирующего респираторного гранулематоза (M31.3) — «гранулематоз с полиангиитом» с аббревиатурой ГПА — Granulomatosis with polyangiitis (GPA).

Системный вариант ГПА характеризуется воспалением сосудов различного типа и калибра, то есть полиангиитом. Термины, которые расшифровывают этиологию и патогенез, если они известны, также полезно включать в название болезни и диагнозы. Специфичными для заболевания являются антитела к миелопероксидазе (MPO-ANCA) или протеиназе 3 (PR3-ANCA), так что некоторые авторы считают, что более корректным является название MPO-ANCA-позитивный гранулематоз с полиангиитом или PR3-ANCA-позитивный гранулематоз с полиангиитом, что более соответствует клиническим проявлениям, этиологии и патогенезу васкулита. Так как расшифровка и понимание клинических проявлений, патогенез и этиология васкулитов с течением времени изменяются, их названия и подходы к диагностике должны меняться соответственно [28].

Появились сообщения о серопозитивных и серонегативных вариантах ГПА [29], причем последние ассоциировались с локальной формой заболевания. Вопрос об отсутствии серологического маркера, безусловно, требует обсуждения. По классификации СНСС2012, как было сказано выше [11], ГПА обозначен как «АНЦА-ассоциированный васкулит», тем более что отсутствие АНЦА, как правило, рассматривается как критерий исключения.

Диагноз «микроскопический полиартериит» (полиангиит), введенный в отечественную клиническую практику Е.Н. Семенковой [30], до настоящего времени не получил широкого распространения, видимо, из-за трудностей диагностики. Микроскопический полиангиит характеризуется поражением преимущественно мелких сосудов, для него типично развитие некротизирующего гломерулонефрита, часто присоединяется геморрагический альвеолит, гранулематозное воспаление отсутствует [11].

Полиартериит с поражением легких (Черджа–Стросс, Черга–Страусс, Черга–Стросс в разных транскрипциях) (M30.1), который стали называть эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [10, 11, 31, 32], характеризуется эозинофильным и гранулематозным воспалением с вовлечением респираторного тракта.

В последние годы получены новые данные о патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов мелких сосудов. Взаимодействие праймированных нейтрофилов с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и эндотелиальными клетками является основным, что подтверждается и экспериментальными данными. Доказана связь между васкулитами и инфекцией, LAMP-2-антителами (Lysosomal-associated membrane protein 2, также известный как CD107b) (Cluster of

Differentiation 107b, человеческий ген) и такими новыми маркерами поражения эндотелия, как циркулирующие эндотелиальные клетки и эндотелиальные микрочастицы. Эти маркеры коррелируют с активностью болезни и могут дополнять такие классические тесты, как определение АНЦА. Не исключается, что существует баланс между повреждением эндотелия и его восстановлением, и циркулирующие эндотелиальные клетки могут быть не только маркерами активности болезни, но и играть важную патогенетическую роль [33].

Получены новые данные о нарушении радикал-продуцирующей функции нейтрофилов при АНЦА-ассоциированных васкулитах, которые могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания [34].

В 2016 г. были опубликованы Европейские рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, которые содержали 15 основных рекомендаций [35].

Много вопросов к диагнозу болезни Шенлейна–Геноха (Геноха–Шенлейна в американской литературе), которая еще в 1954 г. была названа академиком В.А. Насоновой геморрагическим васкулитом, что наиболее точно отражает его сущность [36]. В то же время термин «геморрагический васкулит», широко используемый отечественными авторами, не нашел достаточного распространения за рубежом, вероятно, в связи с неоднородностью и гетерогенностью данного состояния. Болезнь Шенлейна–Геноха по МКБ-10 относится к III классу «Болезни крови и кроветворных органов» и шифруется в разделе D69.0 «Аллергическая пурпура. (Пурпура: анафилактоидная, Геноха(–Шенлейна), нетромбоцитопеническая (геморрагическая, идиопатическая, сосудистая). Аллергический васкулит)».

Педиатры применяют термин «болезнь Шенлейна–Геноха». Американская коллегия ревматологов еще в 1990 г. определила для пурпуры Шенлейна–Геноха в качестве классификационного критерия начало заболевания в возрасте до 20 лет [37].

Были предложения [38] использовать термин, употребляемый во французской литературе: «системные сосудистые пурпуры». Согласительная конференция в Chapel Hill (CHCC2012) по номенклатуре системных васкулитов [11] выделила среди иммунокомплексных васкулитов мелких сосудов пурпуру IgA-васкулит (Шенлейна–Геноха) [11]. Был рекомендован отказ от употребления эпонимов и использование вместо термина «пурпура Шенлейна–Геноха» название «IgA-васкулит», что еще не нашло распространения в отечественной клинической практике.

До настоящего времени не имеется корректного термина для обозначения кожной геморрагической пурпуры у взрослых и, вероятно, целесообразнее оставить термин, предложенный академиком В.А. Насоновой, «геморрагический васкулит» [36] до использования в клинической практике названия «IgA-васкулит».

Вопросы номенклатуры, патофизиологии и патогенетические аспекты ГВ детально изложены в статье С.В. Гуляева и соавт. [39], которая так и называется

«От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита». Основным патогенетическим звеном геморрагического васкулита считается гиперпродукция IgA, которая сопровождается нейтрофильной инфильтрацией стенок артериол, капилляров, венул с отложением в них и в гломерулах почек депозитов иммунных комплексов, содержащих полимерный IgA первого подкласса (IgA1). IgA-васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам и рассматривается как системный васкулит сосудов мелкого калибра, преимущественно капилляров, венул и артериол, с поражением в основном кожи, а также с вовлечением желудочно-кишечного тракта, суставов и почек по типу IgA-гломерулонефрита [40]. Определяющую роль в патогенезе заболевания играют генетические факторы, в частности HLA-DRB1 [41, 42].

Практические врачи и прежде всего аллергологи хорошо осведомлены о диагностической ценности определения IgE при различных аллергических состояниях. В то же время встречаются случаи, когда повышение содержания IgE не связано с аллергией и остается необъяснимым. Также следует обратить внимание и на повышение содержания IgE у ряда исследуемых нами больных с отрицательными пробами на наличие широкого спектра аллергенов. Обычно таких больных направляют на консультацию к ревматологам с диагнозами «Системное заболевание», «Аутоиммунное заболевание» или «Ревматическое заболевание» неясной этиологии. При этом больные достаточно полно обследованы, но диагноз остается неясным, так как сохраняются лихорадка, поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, ЦНС и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а такие показатели воспаления, как СОЭ и СРБ, а также IgE, резко повышаются.

В МКБ-10 в классе III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» указан синдром гипериммуноглобулина E (IgE), код D82.4, но, по данным литературы, этот синдром чаще всего сопровождается гиперэозинофилией [43–45], что отсутствовало в наших наблюдениях. Безусловно, требуются дальнейшие серологические и генетические исследования данного феномена.

Приводим описание 7 случаев больных с гипериммуноглобулинемией E и ретроспективный анализ 130 больных ревматического профиля, у которых был определен IgE. Исследование содержания IgE проведено радиоиммунным методом (верхняя граница нормы составила 100,0 кЕД/л) или методом иммуноферментного анализа (норма < 100 МЕ/мл). Эти случаи не соответствуют классическому описанию синдрома гипериммуноглобулина E (IgE) (по МКБ-10 класс III, D82.4).

Ранее нами был опубликован случай редкого заболевания, постановка диагноза которого вызвала значительные трудности [46]. У больного был диагностирован рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, с реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкомоидной реакцией миелоидного типа (по МКБ-10 класс XIII, M94.1). При обследовании получены высокие значения IgE —

1014,5 МЕ/мл (при норме <100 МЕ/мл).

Обследованы 6 больных, направленных на консультацию дерматологами для исключения аутоиммунного заболевания с диагнозом «Холодовая крапивница». Обращали на себя внимание невысокие титры широкого спектра антител или их отсутствие, отрицательные пробы на все бытовые, эпидермальные, пылевые и пищевые аллергены, нормальные цифры криоглобулинов, а также постоянно высокие показатели IgE: от 1015 до 2138 МЕ/мл. Эффекта от целого ряда антиаллергических препаратов не было.

В настоящее время предлагают относить эти случаи к группе АВЗ типа криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС): семейная холодовая крапивница криопирин-ассоциированная — FCU (Familial Cold Urticaria) [3, 7].

Были ретроспективно проанализированы данные о содержании IgE у 130 ревматических больных: 67 — СВ, 24 — системной красной волчанкой (СКВ) и 39 — ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями. IgE определяли радиоиммунным методом [47].

У 36% больных концентрация IgE превышала верхнюю границу нормы (100 кЕД/л). Гиперпродукция IgE одинаково часто встречалась при СКВ, РА и лейкоцитокластическом васкулите — соответственно в 33%, 33% и 24% случаев, реже при узелковом полиартериите — 18% и неспецифическом аортоартериите — у 8% больных. В то же время при облитерирующем тромбангите увеличение IgE имело место у 46% больных.

Облитерирующий тромбангит (болезнь Бергера) отнесен к болезням системы кровообращения (классу IX, I73.1), что также требует обсуждения о возможности включения его в группу СВ.

При оценке этих случаев отмеченная ретроспективно гипериммуноглобулинемия Е вызывает значительный интерес в аспекте новых взглядов на гетерогенность патогенеза ИВЗ.

Выявленный в настоящее время гетерогенный генез ИВЗ, связанный с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов, определяет новые подходы к их диагностике и лечению с использованием генно-инженерных биологических препаратов [33, 35, 42, 48, 49].

Выделение группы АВЗ служит показанием для генетического исследования этого контингента больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, работа выполнена за счет бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):100–105. [Shilkina N.P. Systemic vasculitides: Some debatable aspects of the problem. *Therapeutic Archive*. 2015;87(5):100–105. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2015875100-105
- Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний че-

- ловека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):19–27. [Nasonov E.L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):19–27. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Агафонова Е.М. Моногенные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых: что необходимо знать ревматологу. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):125–132. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Agafonova E.M. Monogenic auto-inflammatory diseases in children and adults: what a rheumatologist should know. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):125–132. (in Russian)] DOI: 10.14412/1995-4484-2019-125-132
- Goldbach-Mansky R., Kastner D.L. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124:1141–51. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.0161
- Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская А.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):4–20. [Mukhin N.A., Bogdanova M.V., Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Therapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(6):4–20. (in Russian)]. DOI: 10.14412/terarkh20178964-20
- Papayannopoulos V., Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol.* 2009;30(11):513–521. DOI:10.1016/j.it.2009/07.011
- Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — российский опыт. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):271–280 [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., Kamenets E.A., Zakharova E.Y. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271–280 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
- Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49–63. [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical present. *Nephrology*. 2012;16(2):49–63. (in Russian). DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-49-63
- Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. *Современная ревматология*. 2015;1:48–54. [Shcherbina A.Yu. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology J*. 2015;1:48–54. (in Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-48-54>
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthr. Rheum.* 1994;37(2):187–192.
- Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthr. Rheum.* 2013;65(1):1–11.
- Новиков П.И. Классификация и номенклатура системных васкулитов — международный опыт в исторической перспективе. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):57–64. [Novikov P.I. Klassifikatsia i nomenklatura sistemnykh vaskulitov-mezhdunarodnyi opit v istoricheskoi perspective / Novikov P.I. Classification and the nomenclature of systemic vasculitides — international experience in the historical perspective. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;22(4):57–64. (in Russian)]
- Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):94–98. [Beketova T.V. The current classification of systemic vasculitides. *Therapeutic Archive*. 2014;86(5):94–98. (in Russian)]
- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):52–58. [Alekbereva Z.S. Behcet's disease (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):52–58. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1202
- Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):244–246. [Alekbereva Z.S. Behcet's disease: ethnics and familial aggregation. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):244–246. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-244-246
- Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета.

Дискуссия

- та (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133–141 [Lisitsina T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133–141. (in Russian). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-133-141]
17. Hatemi G., Christensen R., Bang D., Bodaghi B., Celik A.F., Fortune F., Gaudric J., Gul A., Kötter I., Leccese P., Mahr A., Moots R., Ozguler Y., Richter J., Saadoun D., Salvarani C., Scuderi F., Sfikakis P.P., Siva A., Stanford M., Tugal-Tutkun I., West R., Yurdakul S., Olivieri I., Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis*. 2018;77:808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
18. Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Макаров Е.А., Зыкова А.С., Кузнецова Е.И., Бородин О.О., Никифорова Н.В., Новиков П.И. Современные представления о болезни Бехчета. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(3):58–66. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karovaykina E.A., Nosov N.R., Makarov E.A., Zyкова A.S., Kuznetsov E.I., Borodin O.O., Nikiforova N.V., Novikov P.I. Sovremennyye predstavleniya o bolezni Bekhtcheta / Contemporary concepts about Behcet's disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018;27(3):58–66. (in Russian)]
19. Белов Б.С., Егорова О.Н., Савушкина Н.М., Раденска-Лоповок С.Г. Паникулиты в практике интерниста. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):88–92. [Belov B.S., Egorova O.N., Savushkina N.M., Radenska-Lopovok S.G. Panniculitidy v praktike internista / Panniculitides in an internist practice]. *Therapeutic Archive*. 2014:88–92. (in Russian)]
20. Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г. Идиопатический лобулярный паникулит в ревматологической практике: собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):339–345. [Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):339–345. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-339-345
21. Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С. Генетические аспекты паникулитов в Российской популяции: пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):553–556. [Krylov M.Y., Egorova O.N., Belov B.S. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: a pilot study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):553–556. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-553-556
22. Иванов О.Л. Кожные васкулиты (ангииты). В кн.: Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999:479–514. [Ivanov O.L. Kozhnyye vaskulity (angiity). V knige: *Vaskulity i vasculopatii/Skin vasculitides (angiitises)* / In the book: *Vasculitides and vasculopathies* Yaroslavl: Upper Volga, 1999:479–514].
23. Klinger H. Grenzformen der periarteriitis nodosa. *Frank Z Pathol*. 1931;42:455–480.
24. Wegener F. Ueber generalisierte septische Gefässerkrankungen. *Verh. Deut. Pathol. Ges*. 1936;29:202–210.
25. Wegener F. Ueber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr. Pathol. Anat.*, 1939;102:30–68.
26. Godman G.C., Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch. Pathol.*, 1954;58:533–553.
27. Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthr. Rheum*. 2011;63(4):863–864.
28. Jennette J.C. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin. Exp. Immunol*. 2011;164(1),7–10.
29. Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Зыкова А.С., Макаров Е.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. Серопозитивный и серонегативный варианты гранулематоза с полиангиитом: влияние АНЦА на клиническую картину и прогноз заболевания. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):36–40. [Smirnova I.G., Bulanov N.M., Zukova A.S. et al. Seropositivniy i seronegativniy variant granulematosa s poliangiitom: vliyaniye ANTSA na klinicheskuyu kartiny i prognoz zabolevaniya/ANCA-positive and ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis: influence ANTSA on the clinical picture and the forecast of disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;29(1):36–40. (in Russian)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-36-40
30. Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. М.: Медицина; 1988:239. [Semenkova E.N. *Sistemnyye vaskulity/Systemic vasculitides*. Moscow: Medicine, 1988.239. (In Russian)]
31. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(1):70–74. [Novikov P.I., Semenkova E.N., Moiseev S.V. Sovremennaya nomenklatura Sistemnykh vaskulitov/Contemporary nomenclature of systemic vaskculitides]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin. Pharmacol. Ther* 2013;22(1):70–74. (in Russian)]
32. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(5):85–92. [Zhabina E.S., Moiseev S.V., Novikov P.I., Fedorov K.E. Eosinophilic granulomatous polyangiitis (Churge–Strauss): clinical versions, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;22(5):85–92. (in Russian)]
33. Dhaygude A., Erdbruegger U., Haubitz M., Woywodt A. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, novel markers of the disease and emerging therapies. *Minerva Urol. Nefrol*. 2009;61(4):411–43.
34. Шеримова А.Е., Созарукова М.М., Краснова Т.Н., Проскурина Е.В., Новиков П.И., Мухин Н.А. Радикал-продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(5):37–40 [Sherimova A.E., Sozarukova M.M., Krasnova T.N., Proskurina E.V., Novikov P.I., Mukhin N.A. Radical-producing function of neutrophils in patients with ANTSA-associated vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;26(5):37–40. (in Russian)]
35. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):12–16. [Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):12–16. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16
36. Насонова В.А. Клиническая характеристика геморрагического васкулита. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 1954. [Nasonova V.A. Clinical characteristic of hemorrhagic vasculitis. *Diss. cand. med. sci.* Moscow, 1954. (in Russian)]
37. Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch–Schönlein purpura. *Arthr. Rheum*. 1990;33(8):1114–1121.
38. Кривошеев О. Системные сосудистые пурпур: сложные вопросы классификации и номенклатуры. *Врач*. 2000;5:6–9. [Krivosheev O. [Systemnyye sosudistyey purpury: slozhnyye voprosy klassifikatsii i nomenklatury / Systemic vascular purpures: complex questions of classification and nomenclature. *Doctor*. 2000;5:6–9. (in Russian)]
39. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна–Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив*. 2018;10:109–114. [Guliaev SV, Strizhakov L.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. From Schönlein–Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Therap. arch*. 2018;10:109–114. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terakh201890104-114
40. Heineke M.H., Ballering A.V., Jamin A., Ben Mkaddem S., Monteiro R.C., Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura). *Autoimmun. Rev*. 2017;16(12):1246–1253. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.009
41. Lopez-Mejias R., Castaneda S., Genre F. et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura): An updated review. *Autoimmun. Rev*. 2018;17(3):301–315. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.024
42. González-Gay M.A., López-Mejías R., Pina T., Blanco R., Castañeda S. IgA Vasculitis: Genetics and Clinical and Therapeutic management. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2018;20(5):24. DOI: 10.1007/s11926-018-0735-3
43. Freeman A.F., Holland S.M. Clinical manifestations, etiology and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr. Res*. 2009;65:32–37. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5
44. Tavassoli M., Abolhassani H., Yazdani R., Ghadami M., Azizi G., Abdolrahim Poor Heravi S., Moeini Shad T., Kokabee M., Movahedi M., Abdshahzadeh H., Gharagozlou M., Rezaei N., Esmailzadeh H., Aleyasin S., Aghamohammadi A. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and

- genetic analysis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(4):469–478. DOI: 10.1111/pai.13043
45. Haenen F., Alders M., Dierckx E., Schil P.V., Demeulemeester V., Mortier G., Desager K. A STAT3 mutation in hyper-immunoglobulin E syndrome: A case report. *J. Pediatr. Genet.* 2013;2(2):91–6. DOI: 10.3233/PGE-13053
 46. Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):253–256. [Shilkina N.P., Masina I.V., Osipova S.Yu., Klovov A.V. Relapsing polychondritis in rheumatologic practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):253–256. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-253-256
 47. Шилкина Н.П., Баранов А.А., Насонов Е.Л., Саморядова О.Б. Иммуноглобулин Е и поражение сосудов при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда ревматологов. Минск, 1991:193–194. [Shilkina N.P., Baranov A.A., Nasonov E.L., Samoryadova O.B. Immunoglobulin E and defeat of vessels with the rheumatic diseases. *Theses of the reports of IV Soviet Union congress of revmatology.* Minsk, 1991:193–194. (in Russian)]
 48. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(1):68–86. [Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapie for immunoinflammatory rheumatic diseases: а focus on inhibitors of interleukin 17. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68–86. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 49. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(1):7–17. [Nasonov E.L., Lila A.M. Rituximaband other anti-B cell medications the treatment of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Clin. Farm. Ther.* 2019;28(1):7–17. (in Russian)]. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17

Поступила 13.01.2021

Информация об авторах

Шилкина Наталия Петровна (Shilkina N.P.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

Дряженкова Ирина Валентиновна (Dryazhenkova I.V.) — д-р мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ г. Ярославль», <https://orcid.org/0000-0001-6263-7435>

Юнонин Игорь Евгеньевич (Yunonin I.E.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-0515-4362>

Четвертакова Жанна Евгеньевна (Chetvertakova Zh.E.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ЯГМУ, <https://orcid.org/0000-00023-3982-0171-9482>

К статье В.И. Левина и соавт.



ЭхоКГ от 15.02.2021 (субкостальная позиция). В проекции межпредсердной перегородки локализуется гантелевидное гиперэхогенное образование с четкими границами, размерами «шаров» до 1,3 × 2,1 см и 1,3 × 2,4 см, без шунтирования крови в области неизменной овальной ямки

К статье М.А. Скуратовой и соавт.

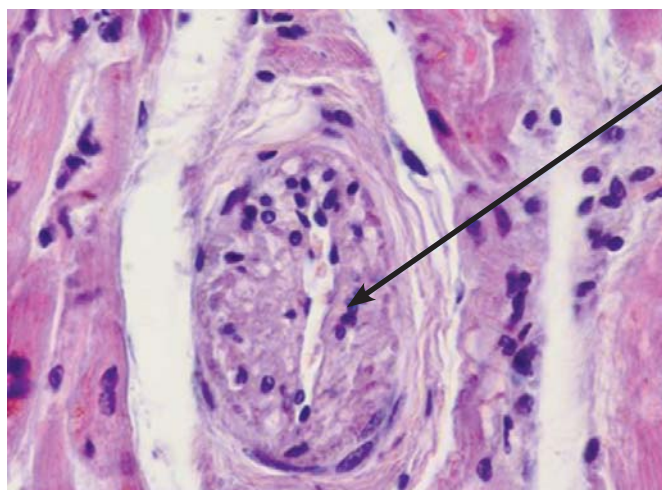


Рис. 2. Микропрепарат сердца. Стрелкой указана стенка сосуда с явлениями васкулита (эндотелий набухший, просвет артерии резко сужен)

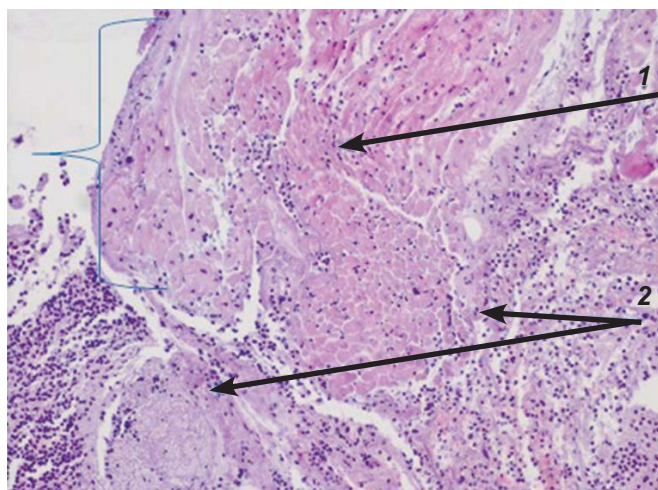


Рис. 3. Микропрепарат сердца: 1 — сосочковая мышца с выраженной полиморфной инфильтрацией и фокусами некроза; 2 — по поверхности сосочковой мышцы массивные наложения тромботических масс, состоящих из нитей фибрина и лейкоцитов

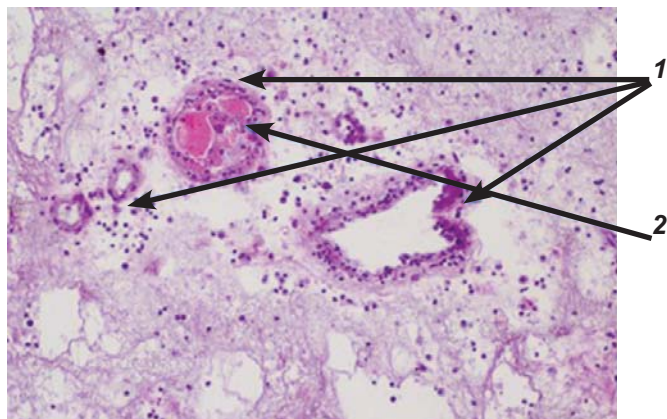


Рис. 4. Микропрепарат ободочной кишки: 1 — в подслизистом слое толстой кишки на фоне резко выраженного отека определяются сосуды с явлениями васкулита; 2 — в одном сосуде смешанный тромб

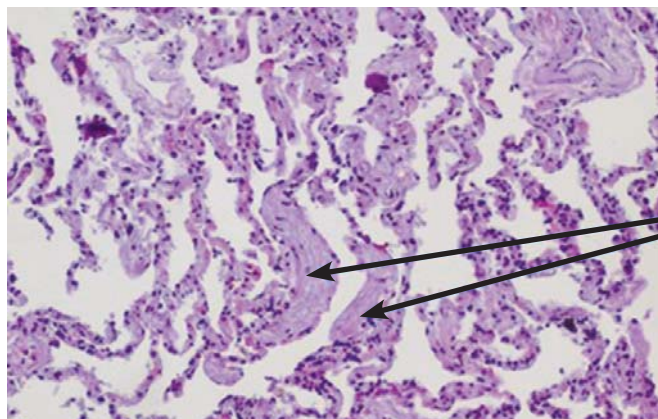


Рис. 5. Микропрепарат легких. В легких многочисленные мелкие очаговые утолщения межальвеолярных перегородок. Стрелки — в отдельных полях зрения определяются фрагменты старых гиалиновых мембран

