

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

ООО «Медицинское
информационное агентство»

www.clin-med.ru

Зав. редакцией

О.А. Платова

E-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

С.В. Пархоменко

E-mail: medkniga@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2020

Том 98, № 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

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

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

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

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

М.М. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

Ф.И. КОМАРОВ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН

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

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

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

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

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

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

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

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

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

Medical Informational Agency

www.clin-med.ru

Editorial office:

O.A. Platova

e-mail: klin.med@mail.ru

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

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 1

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

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

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

F.I. KOMAROV — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS

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

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

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.

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

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

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

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

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

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

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

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (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. (Munich, Germany)

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

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

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

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

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

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

MOSCOW, PUBLISHER «MEDICAL INFORMATIONAL AGENCY», 2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Передовая

Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. Навстречу 75-летию Победы. Вклад медицинских работников в победу в Великой Отечественной войне

5

Обзоры и лекции

Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза

9

Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Роль снижения экспрессии гена *CACNA1C* в развитии некоторых состояний в практике врача

13

Оригинальные исследования

Резван В.В., Васильева И.С., Дворецкий Л.И. Эффективность таурина при лечении стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

20

Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Седова Н.А., Рыбакова М.К. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности

28

Кобылянский В.И., Поварова О.Ю., Союстова Е.А. Исследование углеводного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких

37

Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Королев М.А. Иммуногенетические критерии прогноза развития заболеваний суставов различной природы

43

Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Суковатых М.Б., Ларина И.В. Эффективность комбинированной непрямой реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей

49

В помощь практическому врачу

Таяutiна Т.В., Багмет А.Д., Недашковская Н.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких в структуре пульмонологической патологии в Ростовской области

56

Белялов Ф.И. Индивидуализированная медицина в клинической практике

61

Editorial

Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. Towards the 75th anniversary of Victory. Contribution of medical workers to the victory in the Great Patriotic War

Reviews and lectures

Kryukov E.V., Panevin T.S., Popova L.V. Age-related changes in the hemostasis system

Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Loginova E.N. The role of the pathology of *CACNA1C* gene expression in the development of certain conditions in the practice of a physician

Original investigations

Rezvan V.V., Vasilyeva I.S., Dvoretzky L.I. Efficacy of taurine in the treatment of stress angina in patients with postinfarction cardiosclerosis

Fedorova T.A., Ivanova E.A., Semenenko N.A., Roitman A.P., Tazina S.Ya., Sedova N.A., Rybakova M.K. Metabolic syndrome impact on myocard remodeling and chronic heart failure progression

Kobylyansky V.I., Povarova O.Yu., Soustova E.A. Study of carbohydrate metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Konenkov V.I., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Korolev M.A. The immunogenotypic criteria of forecast of joints diseases development

Orlova A.Yu., Sukovatykh B.S., Artyushkova E.B., Sukovatykh M.B., Larina I.V. Efficiency of combined indirect revascularization in patients with critical low extremities

Guidelines for practitioners

Tayutina T.V., Bagmet A.D., Nedashkovskaya N.G. Chronic obstructive pulmonary disease in the structure of pulmonological pathology of Rostov Region

Belialov F.I. Individualized medicine in clinical practice

История медицины

Федоров В.Э., Поделякин К.А. Ответственность хирурга в различные исторические эпохи

68

Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2020 года

75

History of medicine

Fedorov V.E., Podelyakin K.A. Responsibility of the surgeon in various historical era

Significant and anniversary dates of the history of medicine in 2020

Некролог

Памяти Ф.И. Комарова

Obituary

79 In memory of F.I. Komarov

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 14.01.00, 14.01.02, 14.01.04, 14.01.05, 14.01.09, 14.01.11-13, 14.01.17, 14.01.20-23, 14.01.25, 14.01.26, 14.01.28, 14.01.29, 14.03.03, 14.03.06, 14.03.10, 14.03.11

Журнал входит в систему цитирования Adis international Ltd. Reactions Weekly, Chemical Abstracts, Experta Medica, Index fo Sientific Reviews, Elsevier BV Embase, Thomson Reuters Arts and Humanities, Search, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal

Передовая

© СИМОНЕНКО В.Б., ОВЧИННИКОВ Ю.В., 2020

Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В.

НАВСТРЕЧУ 75-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ. ВКЛАД МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПОБЕДУ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ

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

В статье представлены результаты реорганизации военно-санитарных учреждений Рабоче-крестьянской Красной армии и подготовки медицинских кадров в первые годы Великой Отечественной войны. Указаны основные достижения военных хирургов, терапевтов, эпидемиологов, военных врачей — организаторов мероприятий по улучшению оказания медицинской помощи в годы войны. Отмечено, что внедрение принципов военно-полевой медицинской доктрины и передовых научных разработок в широкую практику военных врачей позволило существенно снизить санитарные потери в Красной армии. Массовый героизм и самоотверженный труд медицинских работников помогли одержать победу в Великой Отечественной войне.

Ключевые слова: Великая Отечественная война, военная медицина, военно-полевая медицинская доктрина, Е.И. Смирнов.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. Навстречу 75-летию Победы. Вклад медицинских работников в победу в Великой Отечественной войне. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):5–8. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-5-8>

Для корреспонденции: Овчинников Юрий Викторович — д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры терапии неотложных состояний; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V.

TOWARDS THE 75th ANNIVERSARY OF VICTORY. CONTRIBUTION OF MEDICAL WORKERS TO THE VICTORY IN THE GREAT PATRIOTIC WAR

S.M. Kirov Military Medical Academy (branch), Ministry of Defence of the Russian Federation, 107392, Moscow, Russia

The article presents the results of the reorganization of the military-sanitary institutions of the Red Army and training of medical personnel in the first years of World War II. The main achievements of military surgeons, therapists, epidemiologists, military doctors-organizers to improve medical care during the war are specified. It is noted that the introduction of the principles of military-field medical doctrine and advanced scientific developments in the broad practice of military doctors has significantly reduced sanitary losses in the Red Army. Mass heroism and selfless work of medical workers helped to win the Great Patriotic War.

Key words: Great Patriotic War; military medicine; military-field medical doctrine; E.I. Smirnov.

For citation: Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. Towards the 75th anniversary of Victory. Contribution of medical workers to the victory in the Great Patriotic War. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):5–8. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-5-8>

For correspondence: Yuri V. Ovchinnikov — MD, PhD, DSc, associate professor, head of the Department of emergency medicine; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru

Information about authors

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

Важнейшим событием 2020 г. является празднование 75-летия победы в Великой Отечественной войне (ВОВ). Самая жестокая война в истории человечества не обошла стороной ни одну семью в Советском Союзе, поэтому в нашей стране к этой знаменательной дате особое отношение.

Несмотря на то что понимание необходимости реорганизации военно-санитарной службы Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) возникла еще в ходе Советско-финляндского конфликта 1939–1940 гг., к началу ВОВ в нашей стране отсутствовала единая система оказания медицинской помощи в условиях крупномасштабных боевых действий. Сложность и масштабы за-

дач, которые решало руководство страны в кратчайшие сроки, поражают и в наше время. Мероприятия по оказанию медицинской помощи огромному потоку раненых и больных одновременно с необходимостью мобилизационного развертывания и формирования большого количества медико-санитарных организаций осложнялись серьезными потерями материальных и людских ресурсов в первые месяцы боевых действий. Однако, несмотря на все трудности, именно в это время в нашей стране под руководством начальника Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) РККА Е.И. Смирнова была сформирована одна из лучших в мире систем оказания медицинской помощи в военное время.

Оперативно-тактическая обстановка начального периода войны потребовала создания новых организационных структур, которых не было в мирное время, — армейских госпитальных баз, включая эвакуогоспитали и унифицированные полевые подвижные госпитали. В целях оптимизации работы в августе 1941 г. ГВСУ было подчинено начальнику тыла РККА. В декабре 1941 г. были созданы армейские госпитали для легкораненых, в каждом из которых предусматривалось развертывание 200 штатных коек для больных. В декабре 1942 г. были введены в структуру госпитальных баз армии и флота хирургические полевые подвижные госпитали (ХППГ) на 200 коек и терапевтические (ТППГ) на 100 коек. Впоследствии были сформированы хирургические и терапевтические эвакуационные госпитали на 400 коек, в которых имелись специализированные отделения. Для борьбы с инфекционными заболеваниями были организованы инфекционные полевые подвижные госпитали (ИППГ). В армейском тылу развертывался головной полевой эвакуационный пункт армии. Полевой эвакуационный пункт армии развертывался в районе распорядительной станции госпитальной базы армии (ГБА), которая состояла из эвакуационных госпиталей. Раненые военнослужащие, нуждавшиеся в специализированном лечении, направлялись в эвакуационные госпитали, которые подчинялись Народному комиссариату здравоохранения СССР и располагались в глубоком тылу.

В июле 1941 г. началось дополнительное формирование 1600 эвакуогоспиталей на 750 000 коек. До декабря 1941 г. были сформированы 380 подвижных полевых госпиталей, 12 госпиталей для лечения легкораненых, 37 управлений полевых эвакуопунктов, 79 эвакуоприемников [1]. К 1 декабря 1941 г. было развернуто 1065 эвакуогоспиталей на 708 тыс. коек [2]. Всего за первый год войны было сформировано более 3750 медицинских учреждений, не считая медикосанитарных рот стрелковых полков и отдельных танковых бригад. А в период с 1941 г. по ноябрь 1944 г. было сформировано госпиталей на 1 млн 914 тыс. коек [3].

Особое внимание уделялось подготовке медицинских кадров. 11 августа 1941 г. было утверждено положение о Главном военно-санитарном управлении Красной армии. 19 августа 1941 г. вводятся штатные должности главных медицинских специалистов.

Определяющее значение в разработке принципов организации хирургической помощи раненым принадлежало высшему эшелону хирургической службы во главе с главным хирургом Красной армии генерал-полковником медицинской службы (м/с) академиком Н.Н. Бурденко — профессорам С.С. Гирголаву, В.С. Левиту, В.Н. Шапову. Важная и ответственная роль принадлежала главным хирургам фронтов — М.Н. Ахутину, А.Н. Бакулеву, А.А. Вишневскому, П.А. Куприянову и др. [4].

Руководителями терапевтической службы были назначены выдающиеся ученые-клиницисты страны. Главным терапевтом Красной армии стал профессор ге-

нерал-майор медицинской службы М.С. Вовси. Первым главным терапевтом Военно-морского флота назначен профессор А.Л. Мясников. На должности главных терапевтов фронтов (флотов) и армий были назначены профессора В.Х. Василенко, Б.Е. Вотчал, П.И. Егоров, Н.С. Молчанов и др. [5].

Значительную роль в подготовке военно-медицинских кадров в годы войны сыграла Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова под руководством начальника академии Л.А. Орбели. Были проведены досрочные выпуски двух последних курсов академии, организована ускоренная подготовка фельдшеров и младших военфельдшеров, подготовлены и направлены на фронт 1829 военных врачей. Однако основная нагрузка по лечению раненых и больных легла на плечи гражданских врачей, призванных в ряды РККА. К началу войны в армии и на флоте служили 12 418 кадровых военных врачей. За 1941–1945 гг. высшими учебными заведениями страны было подготовлено и направлено в действующую армию более 65 тыс. врачей и призвано из запаса более 80 тыс. врачей. Только 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт направил в медицинские организации действующей армии и тыла страны 2632 врачей. Всего во время войны на фронте и в тыловых госпиталях трудились свыше 200 000 врачей, 500 000 средних медицинских работников, около 1 млн санинструкторов и санитаров. В результате, ко второму году войны армия была укомплектована врачами на 91%, фельдшерами на 97,9%, санинструкторами на 91,8%, фармацевтами на 89,5%.

Привлечение большого количества гражданских специалистов на начальном этапе войны привело к тому, что организация медицинской помощи страдала серьезными недостатками. Многие хирурги использовали подходы к лечению, применимые к мирному времени, например первичный шов после иссечения раны. Не вполне адекватными были и применявшиеся многочисленные и разнообразные способы профилактики и лечения различных осложнений.

Для устранения этих недостатков была разработана военно-полевая медицинская доктрина, сформулированная Е.И. Смирновым в феврале 1942 г. на заседании 5-го пленума ученого медицинского совета при начальнике ГВСУ. Практическая реализация принципов этой доктрины явилась одним из главных достижений военной медицины в Великой Отечественной войне. Основными положениями доктрины являлись единое понимание происхождения и развития болезни, принципов хирургической и терапевтической работы в военно-полевых условиях; наличие единых взглядов на методы профилактики и лечения поражений и заболеваний; преемственность и последовательность в выполнении медицинских мероприятий на этапах медицинской эвакуации; наличие краткой и четкой медицинской документации. Данные положения исключали противоречия в выборе тактики оказания медицинской помощи раненым и больным. Благодаря данному под-

ходу этапное лечение раненых и больных и эвакуация их по предназначению в тыл представляли собой единый процесс.

В целях улучшения медицинского обеспечения войск центральные органы военно-медицинской службы издавали большое количество служебных писем, директив и руководств, которые в кратчайшие сроки становились достоянием всего врачебного состава армии и флота.

С первых дней войны одной из острых проблем стала необеспеченность выноса раненых с поля боя, обусловленная существенной нехваткой санитаров и санитаров-носильщиков, и неумение имевшихся работать на поле боя. Эта категория медицинского состава несла самые большие потери среди военных медицинских работников. Значительную роль в улучшении сбора и выноса раненых с поля боя сыграл приказ Народно-го комиссариата обороны СССР от 23 августа 1941 г. «О порядке представления к правительственной награде военных санитаров и носильщиков за хорошую боевую работу», в котором предусматривалось награждение медалью «За боевые заслуги» за вынос с поля боя 15 раненых с их оружием, орденом Красной Звезды — за вынос 25 раненых, орденом Красного Знамени — 40 раненых, орденом Ленина — 80 раненых. Приказ был издан массовым тиражом в виде «Памятки санитару Красной армии» карманного формата и разослан во все подразделения действующей армии [2].

Неоценимую помощь в годы войны военным медикам оказывало гражданское население. В уходе за ранеными и больными участвовало свыше 25 тыс. санитарных дружинниц и около 200 тыс. активисток, подготовленных организациями Красного Креста и Красного Полумесяца. Курсы первой медицинской помощи во время войны окончили 23 млн мужчин и женщин и 4 млн учащихся.

Благодаря принятым мерам существенно улучшилось качество оказания медицинской помощи раненым и больным. Численность военнослужащих, возвращенных в строй после болезни, неуклонно увеличивалась, а летальность уменьшилась в 3 раза по сравнению с начальным периодом войны. С января 1943 г. из каждой сотни пораженных в боях 85 человек возвращались в строй из медицинских учреждений полкового, армейского и фронтового районов и только 15 человек — из госпиталей тыла страны.

В годы войны была создана и эффективно функционировала система санитарно-гигиенического и противоэпидемического обеспечения армии и флота. Впервые в истории широкомасштабных войн инфекционных больных не эвакуировали с театров военных действий в тыл страны, а лечили на месте. В результате предупреждалось распространение инфекционных заболеваний из тыла в действующую армию [6].

Война дала мощный толчок к развитию военной медицины, многие принципы которой в последующем были успешно внедрены и в гражданское здравоохра-

нение. Широко внедрялись в практическую деятельность новые методы лечения, что позволило значительно снизить смертность и процент осложнений среди тяжелораненых.

В период ВОВ родилась военно-полевая терапия как единая система организации и оказания медицинской помощи военнослужащим. В результате интенсивной работы врачей-терапевтов были достигнуты большие успехи в лечении больных и раненых, в изучении патологии, обусловленной боевыми повреждениями. Было выявлено, что произошло изменение всей структуры внутренних болезней. Ряд заболеваний, характерных для мирного времени, таких как ревматизм, бронхиальная астма, стали выявляться существенно реже, а другие (гастриты, язвенная болезнь, нефриты), наоборот, значительно чаще. Были описаны случаи остро развившихся форм гипертонической болезни у молодых лиц. Выделена особая форма гипертонической болезни — «блокадная» гипертония [7].

Самое большое влияние ВОВ оказала на научные, теоретические и практические подходы к организационным вопросам военной медицины. Е.И. Смирнов не только творчески применил на театре военных действий основные положения системы этапного лечения пострадавших с эвакуацией по назначению, созданной теоретическими трудами Н.И. Пирогова, В.А. Оппеля, Б.К. Леонардова, но и внес много нового в ее научную разработку. Реальные боевые условия стимулировали оптимизацию медицинского обеспечения войск: упростилась структура медицинской службы, полевые формирования стали менее громоздкими, а органы управления в большей степени отвечали условиям маневренных боевых действий [8].

Восхищает научный потенциал военно-санитарной службы РККА: в действующей армии служили 4 академика, 22 заслуженных деятеля наук, 275 профессоров, 308 докторов наук, 558 доцентов и 2000 кандидатов наук [1].

Ученый медицинский совет Народного комиссариата здравоохранения и Военно-санитарная комиссия при Президиуме АН СССР работали в тесном взаимодействии с ГВСУ и его ученым медицинским советом. В июне 1944 г. создана Академия медицинских наук СССР, в первый состав которой было избрано 60 академиков, большинство из которых были военными врачами.

Несмотря на тяжелую обстановку на фронте, в стране не прекращалась научная работа по изучению и внедрению в практическую медицину новых лекарственных препаратов. В 1942 г. З.В. Ермольева получила первый отечественный пенициллин и активно работала над его внедрением в промышленное производство. В.Н. Шамоу способствовал внедрению в широкую практику получение живой крови и стал одним из создателей системы службы крови в действующей армии.

В ходе войны все большее значение приобретали вопросы реабилитации раненых и больных. Так, только

в I полугодии 1944 г. медицинская служба 1-го Украинского фронта возвратила в строй после окончания лечения столько личного состава, что его было достаточно для укомплектования 50 дивизий того времени. Медицинская служба 2-го Украинского фронта в последние 2 года войны возвратила в строй 1 млн 55 тыс. человек.

Самоотверженная работа врачей, среднего и младшего медицинского персонала, проводимые организационно-методические мероприятия в военно-медицинских учреждениях, внедрение в практику современных достижений науки позволили существенно улучшить результаты лечения военнослужащих. Всего за годы войны было госпитализировано 22 326 905 солдат и офицеров РККА. Из них 14 685 593 — по ранению, остальные — по болезни. Из этого огромного количества возвращено в строй 72,3% раненых и 90,6% больных солдат и офицеров, что составило в абсолютных цифрах свыше 17 млн человек [1]. Такие высокие показатели медицинского обеспечения боевых действий войск были достигнуты впервые в истории военной медицины.

Однако Великая Победа была достигнута ценой огромных усилий и потерь. С июня 1941 по сентябрь 1945 г. потери среди военных медиков составили 210 601 человек, в том числе безвозвратных (погибших и пропавших без вести) — 84 793. Из них 5319 врачей, 9198 средних медицинских работников, 22 723 санитарных инструктора и 47 553 санитар и санитарноносильщика.

Массовый героизм военных медиков на передовой и в глубоком тылу был оценен по заслугам. Более 116 тыс. медицинских работников были награждены орденами и медалями, 47 из них стали Героями Советского Союза, 3 — Героями Социалистического Труда. За достижение отличных результатов во время войны 39 военных госпиталей, 8 медико-санитарных батальонов и ряд других медицинских частей и учреждений награждены орденами Советского Союза.

Своеобразным подведением итогов работы военных врачей по окончании войны стало издание фундаментального руководства «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов» в 35 томах [9]. Это руководство стало общеметодологической базой для разработки принципов организации работы военных врачей в условиях современных боевых действий.

Таким образом, беспримерный массовый героизм медицинских работников Советского Союза помог одержать историческую победу в Великой Отечественной войне и показывает, что наличие воли, целеустремленности, желание улучшить существующее положение дел позволяет справиться с любыми вызовами современности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов Е.И. *Фронтовое милосердие*. М.: Воениздат, 1991.
2. Лысенков С.Г. Организация медицинской помощи военнослужащим Красной армии в период Великой Отечественной войны. *Genesis: исторические исследования*. 2016;3:260–82. DOI: 10.7256/2409-868X.2016.3.19196 URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=19196
3. Смирнов Е.И. *Война и военная медицина 1939–1945 годы. Мысли и воспоминания*. М.: Медицина; 1976.
4. Алексанян И.В., Кнопов М.Ш. *Военно-полевая хирургия в годы Великой Отечественной войны*. М.: Медицина, 2000.
5. Кнопов М.Ш., Клясов А.В. Главные терапевты фронтов и флотов в годы Великой Отечественной войны. *Терапевтический архив*. 2005;5:5–12.
6. Кнопов М.Ш., Клясов А.В. Здравоохранение и военная медицина в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2005;1:43–6.
7. Симоненко В.Б., Магаева С.В., Симоненко М.Г., Пахомова Ю.В. *Ленинградская блокада. Медицинские проблемы — ретроспектива и современность*. М.: Медицина, 2003.
8. Бова А.А. и др. *Военно-полевая терапия*. Под ред. А.А. Бова. Минск: БГМУ, 2009.
9. *Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.* В 35 томах. Под ред. Е.И. Смирнова. М.: Медгиз, 1952.

REFERENCES

1. Smirnov E.I. *Frontline mercy*. Moscow: Voenizdat, 1991. (in Russian)
2. Lysenkov S.G. Organization of medical care for Red Army servicemen during the Great Patriotic War. *Genesis: istoricheskie issledovaniya*. 2016;3:260–82. (in Russian) DOI: 10.7256/2409-868X.2016.3.19196 URL: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=19196
3. Smirnov E.I. *War and military medicine 1939–1945. Thoughts and memories*. Moscow: Medicine; 1976. (in Russian)
4. Aleksanyan I.V., Knopov M.Sh. *Military field surgery during the Great Patriotic War*. Moscow: Meditsina, 2000. (in Russian)
5. Knopov M.Sh., Glasow A.V. Main therapists of the fronts and fleets in the years of the Great Patriotic War. *Terapevticheskij arhiv*. 2005;5:5–12. (in Russian)
6. Knopov M.Sh., Klyasov A.V. Health care and military medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. *Zdravoohranenie Rossijskoj federacii*. 2005;1:43–6. (in Russian)
7. Simonenko V.B., Magaeva S.V., Simonenko M.G., Pakhomova Yu.V. *Leningrad blockade. Medical problems — retrospect and modernity*. Moscow: Meditsina, 2003. (in Russian)
8. Bova A.A. et al. *Military field therapy*. Ed. A.A. Bova. Minsk: Belarusian state medical university, 2009. (in Russian)
9. *Experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945 in 35 volumes*. Ed. E.I. Smirnov. M.: Medgiz, 1952. (in Russian)

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Крюков Е.В.¹, Паневин Т.С.¹, Попова Л.В.²

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны России, 105094, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Инфаркт миокарда, инсульт и венозный тромбоз эмболизм, в основе которых лежит тромбоз сосудов, являются ведущими причинами смерти населения. Наиболее часто эти заболевания развиваются при старении организма человека. С возрастом происходят такие изменения в системе гемостаза, как повышение уровня фибриногена, факторов VIII и IX и других прокоагулянтов без пропорционального увеличения количества антикоагулянтных факторов, уменьшение количества тромбоцитов и повышение их активности, снижение активности фибринолиза, развивается эндотелиальная дисфункция. Все это приводит к повышению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови и развитию тромбозов.

Ключевые слова: старение; тромбоз; гемостаз.

Для цитирования: Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза. *Клиническая медицина*. 2020;98(1): 9–12. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12>

Для корреспонденции: Крюков Евгений Владимирович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, начальник госпиталя; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Kryukov E.V.¹, Panevin T.S.¹, Popova L.V.²

AGE-RELATED CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Myocardial infarction, stroke and venous thromboembolism, which are based on vascular thrombosis, are the leading causes of death in the entire world. Most often, these diseases develop with the aging of the human body. With age, changes in the hemocoagulation system occur, such as an increase in the level of fibrinogen, factors VIII and IX and other procoagulants without a proportional increase in anticoagulant factors, a decrease in the number of platelets and an increase in their activity, a decrease in the activity of fibrinolysis, and endothelial dysfunction develops. All this leads to an increase in the intensity of intravascular coagulation and the development of thrombosis.

Keywords: aging; thrombosis; blood coagulation.

For citation: Kryukov E.V., Panevin T.S., Popova L.V. Age-related changes in the hemostasis system. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):9–12. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12>

For correspondence: Evgeniy V. Kryukov — MD, PhD, DSc, professor, corresponding member RAS, head of the hospital; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kryukov E.V., ORCID: 0000-0002-8396-1936; eLibrary SPIN: 3900-3441

Panevin T.S., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN-код: 7839-3145

Popova L.V., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3496-6466>; eLibrary SPIN-код: 1251-9273

Received 20.11.19
Accepted 26.11.19

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной около 30% летальных исходов в мире [1, 2]. В структуре смертности от ССЗ на первых местах стоят инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз эмболизма легочной артерии (ТЭЛА), в основе которых лежит тромбоз [3]. Заболеваемость тромбозом артерий и вен повышается с возрастом [4]. Так, частота развития венозного тромбоза (ТЭЛА и тромбоз глубоких вен) у молодых

людей (до 40 лет) составляет 1 на 10 000 населения [5], а в возрастной группе старше 75 лет — 1 на 1000 населения [5, 6]. Аналогичным образом повышается заболеваемость артериальным тромбозом у пожилых людей [7]. Более трети пациентов, госпитализированных с диагнозом острого инфаркта миокарда, — это пациенты 75 лет и старше [8].

Одним из факторов риска развития тромбозов является пожилой возраст. В процессе старения организма

человека происходит ряд физиологических изменений, в том числе и в системе гемокоагуляции, результатом которого является повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) и склонность к тромбозам [9, 10].

Ожидаемая продолжительность жизни населения увеличивается во многих странах [11]. Это привело к тому, что доля пожилых людей в возрасте 60 лет и старше увеличилась с 9,2% в 1990 г. до 11,7% в 2013 г. и, согласно прогнозам, достигнет 21,1% к 2050 г. [11]. С учетом этого можно предположить, что влияние тромботических нарушений на структуру заболеваемости и смертности во всем мире значительно возрастает.

Система гемокоагуляции включает в себя сосудистый компонент, тромбоциты, факторы свертывания крови (прокоагулянты), естественные антикоагулянты и фибринолитическую систему (фибринолиз) [12], взаимодействие которых сохраняет баланс между тромбозом и кровотечением [13]. Процесс старения организма затрагивает практически все компоненты системы гемокоагуляции [14], тем самым влияя на интенсивность внутрисосудистого свертывания крови.

Изменения прокоагулянтного звена гемокоагуляции по мере увеличения возраста человека заключаются в повышении уровня факторов свертывания крови V, VII, VIII, IX, XI и XII и фибриногена [15] (таблица), повышении уровня маркеров активации коагуляции, таких как фрагменты протромбина 1+2, фибринопептид А, активированные факторы VII, IX и X, а также комплекса тромбин–анти тромбин [16]. В то же время уровень факторов II и X не изменяется на протяжении всей жизни [17].

Вместе с тем пропорциональных изменений противосвертывающего компонента системы гемокоагуляции практически не наблюдается [18]. Уровень естественных антикоагулянтов, таких как протеин С (ПС), протеин S (Пis) и анти тромбин (АТ), остается неизменным или лишь слегка повышается (см. таблицу) [18]. Исследования показали, что количество АТ увеличивается только у женщин. Начиная с периода менопаузы его уровень повышается в среднем в 0,86 раза каждые 10 лет. В то же время у мужчин подобной тенденции не отмечено и даже, наоборот, уровень АТ снижается в 2,24 раза каждые 10 лет примерно с возраста 50 лет [19]. Уровень другого естественного антикоагулянта — ПС — у людей обоего пола может изменяться с возрастом. Он повышается, но такая тенденция отмечена только в молодом возрасте — приблизительно до 50 лет у мужчин и у женщин до наступления менопаузы [19]. По мере старения организма человека отмечается небольшое изменение и уровня общего PS [19]. Это приводит к росту свободной фракции PS, которая является кофактором ПС [20]. Так, доля свободного PS составляет 86% у людей в возрасте до 40 лет и 99% — после 40 лет [21], однако такое увеличение значимо только для женщин [21].

Старение организма человека оказывает влияние и на систему фибринолиза, что выражается в снижении уровня плазминогена (особенно у людей старше 75 лет), а также в значительном повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) [22–24]. Исследования М. Ерен и соавт. [23] показали, что РАI-1 играет определенную роль в старении: фармакологическое ингибирование РАI-1 или генетический дефицит РАI-1 увеличивали продолжительность жизни у мышей Klotho (kl/kl) (фенотип с быстрым старением). К. Yamamoto и соавт. [24] обнаружили повышенный уровень РАI-1 при таких ассоциированных с возрастом состояниях, как злокачественные новообразования, инсулинорезистентность, воспаление, а также при стрессе. Кроме того, полученные авторами результаты показывают, как повышенный уровень РАI-1 способствует прогрессии старения за счет тромбообразования и развития фиброза [24].

Уровень еще одного компонента системы фибринолиза — активированного тромбином ингибитора фибринолиза, его неактивной формы, — также повышается с возрастом у всех людей независимо от пола [25]. У женщин, получающих гормональную терапию, отмечено более раннее увеличение количества активированного тромбином ингибитора фибринолиза [25].

При старении наблюдается изменение и в тромбоцитарной части системы гемостаза: происходит измене-

Физиологические изменения показателей гемостаза у здоровых стареющих взрослых (адаптировано из [36])

Фактор гемокоагуляции	Изменение уровня
Фибриноген	Повышение
Фактор II	Без изменений
Фактор V	Повышение
Фактор VII	Повышение
Фактор VIII	Повышение
Фактор IX	Повышение
Фактор X	Без изменений
Фактор XI	Повышение
Фактор XII	Повышение
Фрагменты протромбина 1 + 2	Повышение
Фибринопептид А	Повышение
Активация пептидов факторов IX и X	Повышение
Тромбин-анти тромбиновый комплекс	Повышение
ПС	Без изменений/ незначительное повышение
Пis	Без изменений/ незначительное повышение
Анти тромбин	Без изменений/ незначительное повышение
Плазминоген	Снижение
РАI-1	Повышение
Активация тромбоцитов	Повышение
Число тромбоцитов	Снижение

ние числа и функциональной активности тромбоцитов. Анализ крупных популяционных исследований, проведенных в Италии с участием 40 987 человек, продемонстрировал уменьшение в старости количества тромбоцитов на 35% у мужчин и на 25% у женщин по сравнению с показателем в детском возрасте [26]. Пожилые женщины, как правило, имеют большее число тромбоцитов, чем мужчины того же возраста [27].

В противоположность числу тромбоцитов их функциональная активность повышается с возрастом [28]. Одним из наиболее документированных изменений функции тромбоцитов при старении является их гиперактивность. Так, при старении происходит уменьшение времени кровотечения, что свидетельствует о более быстром образовании кровяного сгустка и косвенно указывает на повышенную активность тромбоцитов [29]. Т. Meade и соавт. [30] сообщили об повышении агрегации тромбоцитов на 8% за 10 лет жизни. Результаты лабораторного анализа агрегации тромбоцитов также подтверждают указанную концепцию. Отмечено, что тромбоциты у пожилых мужчин и женщин обладают большей чувствительностью к классическим агонистам агрегации [31–33]. В результате этого агрегация тромбоцитов у пожилых людей происходит при более низкой пороговой концентрации АДФ [29], адреналина [31], коллагена [32] и арахидоновой кислоты [33] в сравнении с агрегацией тромбоцитов у молодых людей. Во всех возрастных группах указанная функция кровяных пластинок более выражена у женщин, чем у мужчин [33, 34]. Механизмы такой возрастной гиперактивности тромбоцитов остаются неясными. Е. Bastyr и соавт. [34] выдвинули гипотезу о том, что изменения в фосфоинозитид-3-киназном пути — важном сигнальном механизме активации тромбоцитов — могут быть ответственны за данное состояние при старении. Кроме того, увеличивается доля тромбоцитов, которые взаимодействуют с лейкоцитами, что способствует взаимной активации путем высвобождения медиаторов обеими клетками [35]. У пожилых людей отмечается также более высокая доля моноцитов с провоспалительным фенотипом CD14low/CD16high, который выделяет воспалительные цитокины, что также способствует активации тромбоцитов (см. рисунок [35] на 2-й странице обложки).

Строение самих тромбоцитов также претерпевает изменения в процессе старения человека. Кровяные пластинки у пожилых людей имеют большее количество фосфоинозитола на плазматической мембране, более низкую экспрессию рецепторов простагландин-1 (простагландин I₂ — PGI₂ PGI₂) [35].

К факторам гемокоагуляции, на которые большое влияние оказывают возрастные изменения, относится фактор фон Виллебранда — гликопротеина, обеспечивающего прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда [35], уровень которого повышается с возрастом [36], и это не компенсируется повышенной активностью ADAMTS-13 [35]. Вероятно, указанный

феномен связан с присутствием большего числа высокомолекулярных мультивомеров фактора фон Виллебранда у пожилых пациентов, чем у молодых людей [3].

Все перечисленные выше изменения системы гемокоагуляции (таблица) наблюдаются в общей популяции и могут расцениваться как нормальное явление естественного течения жизни [36].

Об интенсивности процесса внутрисосудистого свертывания крови можно судить по уровню D-димера, который является важным параметром диагностики венозного тромбоза (ТЭЛА и тромбоз глубоких вен). У пожилых людей отмечен более высокий уровень D-димера даже при отсутствии тромбозов [36, 37]. В результате исследований были скорректированы по возрасту диагностически значимые отсечки уровня D-димера, определяемые для пациентов старше 50 лет по формуле: возраст (в годах) × 10 [37]. Использование такого подхода вместо фиксированной отсечки D-димера на уровне 500 мкг/л позволило увеличить точность анализа от 6,4 до 29,7% [37].

Эндотелий играет большую роль в обеспечении надлежащего гемостатического баланса. В физиологических условиях эндотелиальные клетки предотвращают тромбоз с помощью различных антикоагулянтных и антиагрегантных механизмов [38]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая развивается с возрастом, заключается в изменении в любом процессе с участием эндотелиальных клеток [39]. Имеется связь между ЭД и риском развития ССЗ. Так, по мнению М. Shechter и соавт. [40], R. Migliacci и соавт. [41], ЭД считается предиктором развития ССЗ, а по мнению А. Chong и соавт. [42] и V. Gerzanich [43], ЭД играет роль в прогрессировании ССЗ. Дисфункция эндотелия сосудов возникает в процессе старения человека и сопровождается ухудшением баланса между вазодилататорами и вазоконстрикторными веществами, продуцируемыми эндотелием [44]. Этот дисбаланс в основном характеризуется постепенным снижением биодоступности оксида азота (NO) и увеличением продукции вазоконстрикторных факторов, вызванных циклооксигеназой [44]. Оба обстоятельства в свою очередь связаны с увеличением производства активных форм кислорода и азота [44]. Как при нормальном функционировании организма, так и при заболеваниях эндотелий участвует в различных процессах путем выделения ряда медиаторов. Некоторые из этих медиаторов, такие как NO, простагландины, эндотелин-1, оказывают прямое влияние на функцию тромбоцитов; при этом нарушается антикоагулянтный эффект тромбомодулина [39].

Старение организма оказывает влияние на многие функции организма человека, в том числе и на систему гемокоагуляции, затрагивая активность практически всех ее компонентов. В результате таких изменений повышается интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, что клинически проявляется в повышенном риске образования тромбов в венах и артериях в пожилом возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO, 2005. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet. Elsevier BV*. 2012;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61728-0
- Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. et al. Thrombosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. *Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2014;34(11):2363–71. doi: 10.1161/atvbaha.114.304488
- Engbers M.J., van Hylckama V.A., Rosendaal F.R. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(10):2105–12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x
- Mohr D., Petterson T., Lohse C. et al. The Epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost.* 2001;86(07):452–63. doi: 10.1055/s-0037-1616243
- Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2001;86(07):395–403. doi: 10.1055/s-0037-1616237
- Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, olmsted county, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann. Int. Med. Am. Coll. Physic.* 2002;136(5):341. doi: 10.7326/0003-4819-136-5-200203050-00005
- Aronow W.S. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change. *Lancet.* 2001;358(9286):945–6. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06111-6
- Wilkerson W.R., Sane D.C. Aging and thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002;28(6):555–68. doi: 10.1055/s-2002-36700
- McMahon B., Hylek E., Kwaan H. Age-related changes in thrombosis and hemostasis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40(06):619–20. doi: 10.1055/s-0034-1390152
- United Nations DoEaSA, Population Division World Population Ageing. ST/ESA/SERA/348; 2013
- Chan A.K., Paredes N. The Coagulation System in Humans. *Methods in Molecular Biology. Humana Press*. 2013;3–12. doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_1
- Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. physiological reviews. *Am. Physiol. Soc.* 2013;93(1):327–58. doi: 10.1152/physrev.00016.2011
- Franchini M., Lippi G., Favaloro E. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age — a narrative review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40(06):621–33. doi: 10.1055/s-0034-1384631
- Toffer G.H., Massaro J., Levy D. et al. Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the framingham offspring study). *Am. J. Cardiol.* 2005;96(9):1280–3. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.072
- Mari D., Mannucci P., Coppola R. et al. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood. Am. Soc. Hematol.* 1995;85(11):3144–9. doi: 10.1182/blood.v85.11.3144.bloodjournal85113144
- Favaloro E.J., Soltani S., McDonald J. et al. Cross-laboratory audit of normal reference ranges and assessment of ABO blood group, gender and age on detected levels of plasma coagulation factors. *Blood Coagulat. Fibrinol.* 2005;16(8):597–605. doi: 10.1097/01.mbc.0000187250.32630.56
- Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Brit. J. Haematol.* 1994;86(4):798–803. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04832.x
- Franchi F., Biguzzi E., Martinelli I. et al. Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: Effect of sex, age and hormonal status. *Thromb. Res.* 2013;132(2):e152–e157. doi: 10.1016/j.thromres.2013.07.003
- Dahlbäck B. Protein S and C4b-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb. Haemost.* 1991;66(01):049–61. doi: 10.1055/s-0038-1646373
- Dykes A.C., Walker I.D., McMahon A.D. et al. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Brit. J. Haematol.* 2001;113(3):636–41. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02813.x
- Gleerup G., Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46(8):715–8. doi: 10.1177/000331979504600810
- Eren M., Boe A., Klyachko E., Vaughan D. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in senescence and aging. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40(06):645–51. doi: 10.1055/s-0034-1387883
- Yamamoto K., Takeshita K., Kojima T. et al. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovasc. Res.* 2005;66(2):276–85. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.11.013
- Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch. Int. Med.* 1998;158(6):585. doi: 10.1001/archinte.158.6.585
- Balduini C.L., Noris P. Platelet count and aging. *Haematologica.* 2014;99(6):953–5. doi: 10.3324/haematol.2014.106260
- Troussard X., Vol S., Cornet E. et al. Full blood count normal reference values for adults in France. *J. Clin. Pathol. BMJ.* 2013;67(4):341–4. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201687
- Jones C.I. Platelet function and ageing. *Mammalian Genome.* 2016;27(7-8):358–66. doi: 10.1007/s00335-016-9629-8
- Reilly I.A., Fitzgerald G.A. Eicosenoid biosynthesis and platelet function with advancing age. *Thromb. Res.* 1986;41(4):545–54. doi: 10.1016/0049-3848(86)91700-7
- Meade T.W., Vickers M.V., Thompson S.G. et al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *BMJ.* 1985;290(6466):428–32. doi: 10.1136/bmj.290.6466.428
- O'Donnell C.J., Larson M.G., Feng D. et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation. *Circulation.* 2001;103(25):3051–6. doi: 10.1161/01.cir.103.25.3051
- Kasjanovová D., Baláz V. Age-related changes in human platelet function in vitro. *Mechan. Ageing Development.* 1986;37(2):175–82. doi: 10.1016/0047-6374(86)90074-6
- Kasjanovova D., Adameckova D., Gratzlova J., Hegyi L. Sex-related and age-related differences in platelet function in vitro: influence of hematocrit. *Mechan. Ageing Development.* 1993;71(1-2):103–9. doi: 10.1016/0047-6374(93)90039-t
- Meade T.W., Vickers M.V., Thompson S.G., Stirling Y., Haines A.P., Miller G.J. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *BMJ.* 1985;290(6466):428–32. doi: 10.1136/bmj.290.6466.428
- Sepúlveda C., Palomo I., Fuentes E. Primary and secondary haemostasis changes related to aging. *Mechan. Ageing Development.* 2015;150:46–54. doi: 10.1016/j.mad.2015.08.006
- Hoffman R., Monreal M., Tzoran I. Hemostasis and thrombosis in the oldest old. *Semin. Thromb. Hemost.* 2018;44(07):624–31. doi: 10.1055/s-0038-1657779
- Righini M., Van Es J., Den Exter P.L. et al. Age-adjusted d-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism. *JAMA.* 2014;311(11):1117. doi: 10.1001/jama.2014.2135
- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013;9(10):1057–69. doi: 10.7150/ijbs.7502
- Sepúlveda C., Palomo I., Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mechan. Ageing Development.* 2017;164:91–9. doi: 10.1016/j.mad.2017.04.011
- Shechter M., Shechter A., Koren-Morag N. et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2014;113(1):162–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051
- Migliacci R., Becattini C., Pesavento R. et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica.* 2007;92(6):812–8. doi: 10.3324/haematol.10872
- Chong A.Y., Blann A.D., Patel J. et al. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure. *Circulation.* 2004;110(13):1794–8. doi: 10.1161/01.cir.0000143073.60937.50
- Gerzanich V., Ivanova S., Simard J.M. Early pathophysiological changes in cerebral vessels predisposing to stroke. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2003 (29):291–4.
- Herrera M.D., Mingorance C., Rodríguez-Rodríguez R., Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: An update. *Ageing Res. Rev.* 2010;9(2):142–52. doi: 10.1016/j.arr.2009.07.002

Смольнова Т.Ю.¹, Нечаева Г.И.², Логинова Е.Н.²

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА CACNA1C В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ СОСТОЯНИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омск, Россия

Изучение экспрессии гена CACNA1C актуально в практике врача как в структуре терапевтического профиля (терапевта и кардиолога), так и акушера-гинеколога, а также в психиатрии, неонатологии, онкогинекологии и т.д. Клинические эффекты нарушения экспрессии гена CACNA1C зависят от его пенетрантности и могут определять такие клинические состояния — 64,2% (с синусовой аритмией — 12,3%, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) — 12,3%, синдромом ранней реполяризации — 10,9%, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса — 28,7%, пролабированием митрального клапана — 88%, варикозной болезнью — 39,5%, протрузией и релаксацией тазового дна — 50%, гипермобильностью суставов — 48,8%, сколиозом II степени — 33%, плоскостопием III степени — 73,8%, гипотонической дисфункцией кишечника — 50–60%, астеническим типом телосложения — 30%, склонностью к мышечной астении — 30%, тенденцией к функциональной истмико-цервикальной недостаточности во время беременности — 23%, быстрыми и стремительными родами — 37,6%).

Изучение уровня экспрессии гена CACNA1C поможет обосновать тактику лечения при ряде клинических состояний.

Ключевые слова: уровень экспрессии гена CACNA1C; кальциевые каналы; акушерство и гинекология; дисплазия соединительной ткани; преждевременные роды; нарушения сердечного ритма; пролапс гениталий; саркопения; артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; шизофрения; аутизм; опущение и выпадение половых органов.

Для цитирования: Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Роль снижения экспрессии гена CACNA1C в развитии некоторых состояний в практике врача. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):13–19. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-13-19>

Для корреспонденции: Смольнова Татьяна Юрьевна — д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения общей хирургии; e-mail: smoltat@list.ru

Smolnova T.Yu.¹, Nechaeva G.I.², Loginova E.N.²

THE ROLE OF THE PATHOLOGY OF CACNA1C GENE EXPRESSION IN THE DEVELOPMENT OF CERTAIN CONDITIONS IN THE PRACTICE OF A PHYSICIAN

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named Academician V.I. Kulakova of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russia

²Omsk State Medical University, 644099, Omsk, Russia

The study of CACNA1C gene expression is relevant both in the practice of a physician and cardiologist, as well as an obstetrician-gynecologist, in psychiatry, neonatology, and gynecological oncology. The clinical effects of impaired expression of the CACNA1C gene depend on its penetrance and can determine such clinical conditions as cardiac arrhythmias and conduction, up to the development of sudden death, premature birth, arterial hypertension or hypotension, autism, schizophrenia. The relationship between the decrease in CACNA1C gene expression in smooth muscles and the development of genital prolapse, as well as the symptom complex “weakness of the stromal-muscular component”: arterial hypotension, 22.6–30%, myopia — 40.6%, violation of heart rhythm and conduction — 64.2% (sinus arrhythmia — 12.3%, WPW syndrome — 12.3%, early repolarization syndrome — 10.9%, incomplete blockade of the right bundle of His — 28.7%, mitral valve prolapse — 88%, varicose veins — 39.5%, pelvic floor protrusion and relaxation — 50%, joint hypermobility — 48.8%, grade 2 scoliosis — 33%, flat foot 3 degrees — 73.8%, hypotonic intestinal dysfunction — 50–60%, asthenic body type (30%), tendency to muscular asthenia, tendency to functional isthmio-cervical deficiency during pregnancy (23%), rapid and swift childbirth (37.6%).

A study of the level of CACNA1C gene expression will help substantiate treatment tactics in a number of clinical conditions.

Key words: CACNA1C gene expression; Ca²⁺ channels; obstetrics and gynecology; connective tissue dysplasia; premature birth; cardiac arrhythmias; genital prolapse; sarcopenia; arterial hypotension; hypertension; schizophrenia; autism; prolapse and prolapse.

For citation: Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Loginova E.N. The role of the pathology of CACNA1C gene expression in the development of certain conditions in the practice of a physician. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):13–19. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-13-19>

For correspondence: Tatyana Yu. Smolnova — MD, PhD, DSc, senior research of Department of general surgery; e-mail: smoltat@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Smolnova T.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3543-651X>

Nechaeva G.I., <http://orcid.org/0000-0002-2255-128X>

Loginova E.N., <http://orcid.org/0000-0002-0601-7044>

Кальциевые каналы представлены во всех мышечных системах — гладких мышцах органов и сосудов, кардиомиоцитах, синцитии матки, поперечно-полосатой мускулатуре, экзокринных системах.

Посредством кальциевых каналов осуществляется вход ионов Ca^{2+} внутрь клетки, изменяется сопряжение процессов возбуждения и покоя, изменяется функция клетки. В результате отмечаются положительные ионо- и хронотропный эффекты, повышение тонуса сосудов, усиление агрегации тромбоцитов, высвобождение нейромедиаторов и т.д.

При недостатке ионов Ca^{2+} наблюдаются такие же клинические проявления, как при приеме антагонистов Ca^{2+} : гипотония, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и проводимости, вазомоторные проявления в виде приливов, жара, отеков, головная боль, сыпь, а также гипомоторная дискинезия кишечника, повышенная чувствительность к солнечному свету и др.

Наиболее изученный ген, отвечающий за работу кальциевых каналов, — это ген *альфа-1C* субъединицы Ca^{2+} потенциал-зависимого мембранного кальциевого канала L-типа, расположенный на 12-й хромосоме в локусе 12q13.3 — ген *CACNA1C* (α -1C-субъединица). Ген экспрессируется в головном мозге, миокарде, легких, аорте, яичниках, фибробластах.

Изучение генетических причин нарушения функции кальциевых каналов способствует более глубокому пониманию патогенеза многих клинических симптомов: синкопальных состояний, артериальной гипотензии, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца и проводимости, некоторых форм кардиомиопатий, что приведет к усовершенствованию тактики лечения этих проявлений при многих заболеваниях.

Проблема актуальна не только для внутренних болезней, но и в других областях медицины. Так, в акушерстве и гинекологии это изучение конкурирующего влияния антагонистов Ca^{2+} на гладкомышечные клетки матки при лечении угрозы преждевременных родов в сравнении с β -адреномimetиками, лечениями гипертензивных состояний при беременности, ряде эндокринных аспектов в гинекологии, а также при рефрактерности к терапии в перечисленных случаях. Проблема актуальна также в психиатрии, неонатологии, онкогинекологии и т.д. Поэтому изучение роли кальциевых каналов представляет интерес для врачей различных специальностей.

Проведен анализ данных литературы за последние 15 лет по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и т.д.

Известно 2 типа кальциевых каналов: цитоплазматические каналы (на поверхности мембраны), которые действуют через систему агент-рецептор — G-белок — вход Ca^{2+} — сокращение клетки и потенциал-зависимые или вольтаж-зависимые каналы, которые имеют механизм медленного постоянного выведения ионов Ca^{2+} из клетки. Последние (потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа) локализованы на поверхности цито-

плазматической мембраны рабочих кардиомиоцитов миокарда, клеток синусового и атриовентрикулярного узлов проводящей системы сердца, клеток гладкой и поперечнополосатой мускулатуры (каналы P-, N-, R-типа являются нейрональными, и их физиология и биохимия изучены недостаточно).

Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа открываются в ответ на деполяризацию цитоплазматической мембраны. Электрофизиологическими особенностями кальциевых каналов L-типа являются высокий порог (поэтому кальциевые каналы этого типа называют еще высокопороговыми) и медленная инактивация [1, 2].

Именно их активация и лежит в основе запуска таких важнейших жизненных функций, как сокращение миокарда, гладкой мускулатуры (кишечника, матки, сосудов), поперечно-полосатой (скелетной) мускулатуры, пейсмекерной активности клеток проводящей системы сердца, выделения медиаторов нервными клетками, секреции ферментов и гормонов экзо- и эндокринными клетками и т.д.

Основная функция потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа в миокарде, гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре — сопряжение процессов возбуждения и сокращения, в клетках синусового узла — обеспечение пейсмекерной активности, в клетках атриовентрикулярного узла — атриовентрикулярное проведение [1]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа являются фармакологическими мишенями для блокаторов медленных кальциевых каналов — производных фенилалкиламина, дигидропиридина и бензотиазепа [2].

Более известны большие патогенетические варианты, связанные с мутацией гена *CACNA1C*: это синдромы Тимоти (СТ) и синдром Бругада. Эти синдромы входят в класс генетически детерминированных каналопатий (первичные электрические заболевания сердца), которые, как правило, манифестируют в молодом возрасте и имеют высокий риск внезапной смерти [3]. В основе других каналопатий лежат мутации генов *CACNA1C*, *CACNAID*, *KCNA5*, *KCND2*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*, *SCN4A*, *SCN5A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B* [3, 4]. Диапазон клинических проявлений каналопатий широк: от единичных нарушений ритма сердца до мультисистемных расстройств. Различна и выраженность клинических проявлений — от латентного течения до внезапной сердечной смерти (БСС).

СТ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Благодаря международному сотрудничеству, координируемому Кэтрин Тимоти, был создан реестр случаев СТ, определены клинические особенности заболевания и стало возможным открытие гена СТ (*CACNA1C*). В 2004 г. была идентифицирована мутация в гене *Cav1.2* (*CACNA1C*) при этом варианте синдрома. СТ — это редкое мультисистемное расстройство, вызванное мутациями гена *CACNA1C*, который кодирует Ca^{2+} -канал

L-типа — Ca_v 1.2 [5]. Помимо нарушений сердечного ритма (атривентрикулярные блокады, экстремальное удлинение интервала QT с высокоамплитудным зубцом U и опасными для жизни желудочковыми тахикардиями), для СТ характерны и другие мультисистемные нарушения, включая синдактилию, сердечные аномалии, лицевые дисморфизмы и неврологические особенности (аутизм, судороги, умственная отсталость и артериальная гипотензия). Врожденные пороки сердца при СТ наблюдаются примерно у 60% пациентов и включают открытый артериальный проток, открытое овальное отверстие, дефект межжелудочковой перегородки, тетраду Фалло и гипертрофическую кардиомиопатию [6, 7].

Заболевание в чистой форме встречается достаточно редко. В то же время все чаще регистрируются нетипичные случаи течения СТ, что еще больше усугубляет сложность диагностики [8]. Например, описан случай внезапной смерти у носителя гетерозиготы гена *CACNA1C* при тупом ударе в грудь. Авторы сделали вывод, что причиной остановки сердца может быть индивидуальная генетическая предрасположенность [9].

Синдром Бругада описан в 1992 г. Частота встречаемости синдрома Бругада колеблется от 0,12 до 0,14% в общей популяции [10]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется рецидивирующими синкопальными состояниями с изменениями на ЭКГ в виде блокады правой ножки пучка Гиса и элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1–V3), а также случаями ВСС [10].

Как и СТ, синдром Бругада имеет множество вариантов течения: от синкопальных эпизодов до случаев ВСС [10]. Принято считать, что синдром Бругада ответствен за 4–12% всех случаев ВСС [10]. ВСС может быть единственным клиническим проявлением синдрома Бругада.

Холтеровское мониторирование ЭКГ у этих больных в ряде случаев выявляет неустойчивые эпизоды полиморфной желудочковой тахикардии. Характерным является их возникновение в ночное время. Случаи ВСС чаще всего происходят во время сна или в предутренние часы [11]. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов при синдроме Бругада выявлены мутации в генах, как модулирующих функцию натриевых каналов, так и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа заболевания у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной [11].

Почему вопрос врожденных каналопатий так интересен акушерам-гинекологами?

В 1999 г. нами был описан симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у пациенток с пролапсом гениталий (ПГ) [12–14]. Обращали на себя внимание высокая частота (до 33%) неполной блокады правой ножки пучка Гиса (средний возраст пациенток не превышал 45 лет), в ряде случаев подъема сегмента ST и другие признаки нарушений процессов реполяризации миокарда (15%). В 88% случаев больные ука-

занной группы имели пролабирование митрального клапана и другие малые аномалии сердца — пролабирование аортального клапана, пролабирование трикуспидального клапана (ПТК), регургитацию на клапанах, дополнительные хорды в желудочках сердца и т.д. Известно, что малые аномалии сердца нередко сопровождаются нарушением сердечного ритма и проводимости, что становится особенно актуальным в период беременности, в родах и послеродовом периоде [15]. Кроме того, высокий интерес каналопатий вызывают и в рамках сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, при развитии артериальной гипертензии при беременности, в родах и послеродовом периоде, и особый интерес — при подборе терапии при угрозе преждевременных родов и отдаленных осложнениях перечисленных выше патологических состояний.

Например, при угрозе преждевременных родов препаратами выбора являются антагонисты Ca^{2+} , эффект которых по воздействию на гладкие мышцы матки предпочтительнее эффекта β -адреномиметиков, в том числе и ввиду меньшей частоты побочных эффектов. Нифедипин, согласно современным рекомендациям, является препаратом первой группы при угрозе преждевременных родов [16].

Пациентки с угрозой преждевременных родов имеют определенный фенотип, который можно охарактеризовать как «феномен саркопении». Это астенический тип телосложения, мышечная гипотрофия и гипотония, артериальная гипотензия, развитие миопии в школьном возрасте, быстрые или стремительные роды в анамнезе, склонность к запору и т.д. У этих больных очевидны нарушения функций «стромально-мышечного компонента» [17].

В 2010 г. нами был описан синдром ДСТ с преимущественным вовлечением «стромально-мышечного компонента» у первобеременных с пролабированием митрального клапана. Артериальной гипотонией у больных этой группы встречалась у 22,6% (в группе сравнения — 11%), миопия — у 40,6% (в группе сравнения — 24,4%), причем возраст манифестации миопии составлял $14,4 \pm 4,47$ года (в группе сравнения — $19,6 \pm 7,79$ года), нарушения сердечного ритма и проводимости — 64,2% (синусовая аритмия — 12,3%, синдром WPW — 12,3%, синдром ранней реполяризации — 10,9%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — 28,7%) [17, 18]. Особенностью течения родов у больных этой группы была тенденция к быстрым и стремительным родам.

Аналогичный «саркопенический» фенотип имели и пациентки более старшего (45 лет) возраста с ПГ [17]. Так, пролабирование митрального клапана выявлено в 88% случаев, варикозная болезнь — в 39,5%, геморрой — в 30,9%, вегетососудистая дистония — в 60%, протрузия и релаксация тазового дна — в 50%, повышенная гипермобильность суставов — в 48,8%, сколиоз II степени — в 33%, плоскостопие III степени — в 73,8%, гипотоническая дисфункция кишечника — в 50–60%,

астенический гипотрофический тип телосложения — в 30%, склонность к мышечной астении и снижение показателей кистевой манометрии менее 23–25 кгс ($p=0,001$), нарушения рефракции с детства — в 22,2%, тенденция к функциональной истмико-цервикальной недостаточности во время беременности — в 23%, к быстрым и стремительным родам — в 37,6% [17].

ПГ всегда исследователями рассматривался как генитальная грыжа. Причин много: от эстрогенового дефицита у пожилых пациенток до повышения внутрибрюшного давления и травматичных родов в молодом возрасте. В нашем исследовании ни эстрогенового дефицита, ни тяжелого физического труда не выявлено. Частота оперативных родов в виде наложения акушерских щипцов и затяжных длительных родов не превышала 10% [12, 17].

Наличие фенотипа с признаками слабости «стромально-мышечного компонента» в рамках ДСТ у пациенток с ПГ послужило основанием к дальнейшим исследованиям по изучению экспрессии гена *CACNA1C*. Показано, что у больных этой категории экспрессия гена *CACNA1C* в круглой связке матки при ПГ была значительно уменьшена по сравнению с таковой в группе контроля (достоверность $p<0,05$) [19]. Аналогичных исследований в зарубежной литературе мы не нашли.

Несмотря на то что о дефиците эстрогенов в постменопаузе как об одной из причин развития ПГ говорилось неоднократно, тем не менее четкая взаимосвязь лиганд–рецептор не усматривалась. Однако, изучение экспрессии гена *CACNA1C* может объяснить в ряде случаев эту проблему. Исследованиями китайских авторов в эксперименте на мышцах было показано повышение активности субъединицы α_1C кальциевого канала при повышении уровня эстрадиола [20]. Соответственно понижение уровня эстрадиола, вероятно, ведет к изменению экспрессии гена *CACNA1C* с вероятным развитием ПГ в постменопаузе. Поэтому вопрос об изучении экспрессии гена *CACNA1C* у пациенток с ПГ в старшей возрастной группе также остается открытым.

Ген *CACNA1C* обуславливает и другие клинические проявления, которые зависят от пенетрантности гена.

Так, полиморфизм гена *CACNA1C* (аллель A и генотип A/A SNP *CACNA1C* — rs1006737) определяет склонность к развитию артериальной гипертензии [21]. Результаты данных работ не противоречат результатам наших исследований, в которых показано, что уменьшение экспрессии гена *CACNA1C* в гладких мышцах круглой связки матки у пациенток с ПГ сопровождалось высокой частотой развития артериальной гипотензии (30%), нарушениями сердечного ритма и проводимости — в 66% случаев [12, 14, 17].

В связи с тем, что как молодые пациентки с ДСТ, так и пациентки более старшей возрастной группы с ПГ имеют одинаковый фенотип вовлечения «стромально-мышечного компонента», обусловленный снижением экспрессии гена *CACNA1C* в гладких мышцах, а сама ДСТ имеет полисимптомное течение в плане как малых

структурных аномалий развития (сердце, сосуды, особенности фенотипа), так и многочисленных нарушений ритма сердца и проводимости [22], понимание роли кальциевых каналов представляет интерес.

В акушерстве аритмогенная проблема актуальна сама по себе и тем более в рамках ДСТ, так как, по нашим данным, частота нарушений ритма сердца и проводимости у «здоровых» беременных с малыми аномалиями сердца — пролабирование митрального клапана, открытое овальное окно, ПТК и т.д. — встречается в 55,5% случаев [15].

Беременность, даже неосложненная, ввиду увеличения объема плазмы на 50%, увеличения объема циркулирующей крови, снижения периферической резистентности сосудов является зоной риска развития сердечно-сосудистых осложнений [23, 24]. Особенно эти риски выше у пациенток с малыми аномалиями сердца, не говоря уже о значимых пороках сердца.

Во время схватки из сосудов матки в кровоток попадает около 500 мл крови, что в сочетании с повышением частоты сердечных сокращений, увеличением сердечного выброса на 59% и ударного объема на 71% повышает риск сердечно-сосудистых осложнений [24]. В ближайшие 2 нед. после родов эти изменения возвращаются лишь на 28% по сравнению со значениями в срок беременности 38 нед., а через 6 мес. — лишь на 33%. Этим и объясняется рост частоты цереброваскулярных осложнений до 41% во время родов и до 48% в послеродовом периоде по сравнению с 11% в период беременности [23]. Но есть еще другая сторона проблемы.

В эксперименте показана взаимосвязь между послеродовым повышением уровня пролактина и окситоцина и проаритмическим удлинением интервала *PQ* у пациенток с удлинением интервала *PQ* 2-го типа. Так, пролактин пролонгировал и усиливал наклон *QT/RR*, увеличивал потенциал действия. Авторы расценили, что в основе такого кинического эффекта лежит уменьшение резервов реполяризации и, как следствие, повышение склонности к проаритмической перманентной деполаризации, отсутствие захвата и формирование ранней постдеполяризации [25]. Снова прослеживается тесная взаимосвязь между малыми структурными аномалиями сердца, нарушениями ритма и проводимости, дисплазией соединительной ткани, снижением экспрессии гена *CACNA1C*, врожденными каналопатиями. Такая взаимосвязь представляет интерес.

Недиагностированные каналопатии сами по себе могут являться причиной внезапной смерти у пациентов моложе 35 лет [5]. Как правило, это синдром удлиненного интервала *QT* (наследственный синдром удлиненного интервала *QT* (СУИ *QT*, в англоязычной литературе — Long QT syndrome — LQTS или LQTLQTS), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT), синдром Бругада, идиопатическая желудочковая фибрилляция и синдром ранней реполяризации) и т.д. Суммарно частота указанных синдромов в генезе ВСС может достигать 25–30% [26]. Недостаточ-

ный полярирующий ток кальция внутрь может привести к развитию потенциально фатальной фибрилляции желудочков, в то время как усиленный ток кальция может увеличить продолжительность потенциала сердечного действия, что повышает риск внезапной смерти.

В 2016 г. у 82 внезапно умерших молодых людей (средний возраст 15,6±9,1 года) проведен анализ гена *CACNA1C* с помощью полимеразной цепной реакции [26]. Показано, что в 2,4% случаев в основе лежат генетические мутации *CACNA1C*. У мальчика в возрасте 1,5 года, умершего во сне, выявлено удлинение p.E850del (c.2548_2550delGAG), а у умершей во сне женщины в возрасте 24 лет — p.N2091S (c.6272A>G). Предварительных ЭКГ сделано не было, и ни у кого из родственников умерших не было зарегистрированного семейного анамнеза аритмий. В то же время у пациентки потомок с наличием *N2091S* имел в анамнезе синкопальные эпизоды, но ни в одном случае не было проявлений, напоминающих СТ [28].

Дальнейшие исследования показали, что экспрессированный в лабораторных условиях указанный мутантный вариант E850del в $Ca_v 1.2$ полностью приводил к потере электрофизиологической функции кальциевого канала, поэтому оценить электрофизиологические изменения в эксперименте не представлялось возможным. При наличии мутантного гена *N2091S* обнаружено резкое увеличение пиковой плотности тока, что указывало на выраженный электрофизиологический фенотип усиления функции. Более ранние исследования этих же авторов показали, что мутации усиления функции I_{Ca} в LTCC могут способствовать фенотипической экспрессии несиндромальных LQTS помимо СТ [27].

Работы других авторов на 5 поколениях одной семьи показали, что клинические варианты течения заболеваний в изучаемом семействе были настолько разнообразны, что при одном и том же мутантном варианте гена *CACNA1C* вариант c.2573G>A p.Arg858His индивиды или были совсем здоровы, или имели бессимптомное удлинение интервала QT до эпизодов пресинкопа, обморока, фибрилляции желудочков и развития внезапной смерти [10].

Учитывая, что ряд каналопатий не диагностируется при жизни, изучение экспрессии гена *CACNA1C* представляется немаловажным, учитывая необходимость адекватной медикаментозной терапии, а в ряде случаев и интервенционной терапии у пациентов старше 3 лет.

Помимо перечисленных нарушений, характерных для каналопатий, мутации в гене *CACNA1C* являются предикторами и других заболеваний.

Так, в 2013 г. самое большое генетическое исследование (100 000 человек) (Институт Макса Планка, США) психических заболеваний показало, что мутации в гене *CACNA1C* являются фактором риска пяти основных форм психоневрологических заболеваний — шизофрении, депрессии, биполярного расстройства, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарушения ассоциативной памяти [28]. Все пе-

речисленные выше состояния имеют общую клиническую особенность — высокую тревожность.

Мутация в гене *CACNA1C* снижает стрессоустойчивость через изменение серотонинового обмена [29]. Банальная плановая полостная операция может привести к развитию фибрилляции желудочков даже при нормальном интервале QT [30].

В результате проведенного репликативного исследования при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований РФФИ № 14-04-97012p была подтверждена ассоциация полиморфного маркера rs4765905 гена *CACNA1C* с развитием параноидной шизофрении [31].

При изучении нейрогенеза у мышей показано, что потеря гена *CACNA1C* снижает выживаемость нейронов в гиппокампе, который отвечает за формирование эмоций, консолидацию памяти из кратковременной в долговременную, за навигацию, удержание внимания, обучение и т.д. Потеря гена *CACNA1C* уменьшает производство BDNF (brain-derived neurotrophic factor), являющегося важным фактором роста головного мозга, который поддерживает нейрогенез. Полученные данные свидетельствуют о том, что потеря гена *CACNA1C* изменяет нейрогенез в гиппокампе за счет снижения производства BDNF [32]. Этим и объясняется высокая частота психоневрологических заболеваний при нарушении экспрессии гена *CACNA1C* — шизофрении, депрессии, биполярного расстройства, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарушения ассоциативной памяти. Авторы показали, что за образование и здоровье отвечают одни и те же гены [33].

В 2018 г. были исследованы причины тяжелых кардиомиопатий у детей, которые в 39% случаев являются результатом генетической мутации, причем почти в половине (46%) случаев — *de novo*. Показана роль гена *CACNA1C* в генезе дилатационной кардиомиопатии [34].

Известно, что при приеме антагонистов Ca^{2+} одним из побочных эффектов является артериальная гипотензия. В эксперименте на гипертензивных крысах показано, что активная физическая нагрузка у животных подавляла экспрессию белка вследствие подавления канала $Ca_v 1.2$ и способствовала улучшению ремоделирования микроциркуляторного русла у потомства. Основная роль исследователями отводилась метилированию [35]. Поэтому так актуален вопрос об умеренных физических нагрузках у пациенток с артериальной гипертензией. Роль эпигенетической регуляции в функции кальциевых каналов с возрастом и у больных артериальной гипертензией подтверждена исследованиями в разных странах [36]. Физические упражнения можно рассматривать как лекарство для лечения артериальной гипертензии, и поэтому «доза» (интенсивность/объем) имеет большое значение [37].

Учитывая все перечисленное, изучение экспрессии гена *CACNA1C* крайне актуально во всех областях клинической и экспериментальной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2006;6(выпуск 1–2):1139–55.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Стародубцев А.К. Ca^{2+} -каналы: взгляд клинического фармаколога. <https://vunivere.ru/work12338>
- Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2011;1(87):8–25.
- Dehghani-Samani A., Madreseh-Ghahfarokhi S., Dehghani-Samani A. Mutations of Voltage-Gated Ionic Channels and Risk of Severe Cardiac Arrhythmias. *Acta Cardiol. Sin.* 2019;35(2):99–110. doi:10.6515/ACS.201903_35(2).20181028A
- Школьников М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. *Доктор.ru*. 2008;3:25–32.
- Tester D.J., Ackerman M.J. Cardiac channelopathies and the molecular autopsy. *Foren. Pathol. Infan. Childhood*. pp 899–942, DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-403-2>. Online ISBN: 978-1-61779-403-2
- Dufendach K.A., Timothy K., Ackerman M.J., Blevins B., Pflaum A., Etheridge S. et al. Clinical outcomes and modes of death in timothy syndrome: a multicenter international study of a rare disorder. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4(4):459–466. doi: 10.1016/j.jacep.2017.08.007. Epub 2017 Nov 6.
- Colson C., Mitre H., Busson A., Leenhardt A., Denjoy I., Fressard V., Troadec Y. Unusual clinical description of adult with Timothy syndrome, carrier of a new heterozygote mutation of CACNA1C. *Eur. J. Med. Genet.* 2019;62(7):S1769-7212(18)30831-0. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.04.005. Epub 2019 Apr 16.
- Creta A., Hanington O., Lambiasi P.D. Commotiocordis and L-type calcium channel mutation: Is there a link? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2019;42(10):1411–3. doi: 10.1111/pace.13739. [Epub ahead of print].
- Gardner R.J.M., Crozier I.G., Binfield A.L., Love D.R., Lehnert K., Gibson K. et al. Penetrance and expressivity of the R858H CACNA1C variant in a five-generation pedigree segregating an arrhythmogenic channelopathy. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2019;7(1):e00476. doi: 10.1002/mgg3.476. Epub 2018 Oct 21.
- Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(12):1176–80. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.006.
- Смольнова Т.Ю. Патогенетическое образование выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий у женщин репродуктивного возраста. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999, с. 123.
- Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Титченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клиническая медицина*. 2003;81(8):42–7.
- Смольнова Т.Ю. Особенности гемодинамики и ее связь с некоторыми клиническими проявлениями у женщин при дисплазии соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2013; 91(10): 43–8.
- Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Бокерия Е.Л. Структурные аномалии сердца: популяционная «норма» или группа риска в период беременности, в родах, послеродовом периоде и у новорожденных. *Акушерство и гинекология*. 2018;2: 5–12.
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (утв. приказом Министрства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н, с. 450
- Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. *Тактика ведения*. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. М., 2009. с. 270.
- Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;6(111): 69–73.
- Смольнова Т.Ю., Красный А.М., Чупрынин В.Д. Волгина Н.Е., Никитцева О.В. Влияние уровня экспрессии α -1 субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала Cav1.2 в гладкомышечной ткани у пациенток с пролапсом гениталий. В сборнике: *XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине 21–24 января 2019*: 126–129.
- Xi Bao, Yu Fen, Zi Mian, Yi Xue, Za Zhi. Estradiol increases the level of myocardial voltage-gated calcium channel α 1C subunit (CACNA1C) in septic mice. [Article in Chinese]. 2018;34(10):914–8.
- Пушкарев Б.С., Большакова О.В., Сибирякова Т.В., и др. Частота полиморфизма гена кальциевых CACNA1C у здоровых и пациентов с гипертонической болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2017;3:359–62.
- Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Акатова Е.В. и др. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва, 2017.
- Orchard E.A., Wilson N., Ormerod O.J. The management of cryptogenic stroke in pregnancy. *Obstet Med.* 2011;4(1):2–6. doi: 10.1258/om.2010.100027. Epub 2011 Mar 1. Review. PMID: 27579087
- Carlin A., Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008;22(5):801–23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005. Epub 2008 Aug 28.
- Bodi I., Sorge J., Castiglione A., Glatz S.M., Wuelfers E.M., Franke G., Perez-Feliz S. et al. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace*. 2019. pii: euz037. doi: 10.1093/europace/euz037. [Epub ahead of print].
- Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martinez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and Functional Characterization of Rare CACNA1C Variants in Sudden Unexplained Death in the Young. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(6):683–692. doi: 10.1111/chd.12371. Epub 2016 May 24.
- Sykes L., Clifton N.E., Hall J., Thomas K.L. Regulation of the Expression of the Psychiatric Risk Gene CACNA1C during Associative Learning. *Mol. Neuropsychiatry*. 2018;4(3):149–157. doi: 10.1159/000493917. Epub 2018 Nov 7.
- Ehlinger D.G., Commons K.G. Cav1.2 L-type calcium channels regulate stress coping behavior via serotonin neurons. *Neuropharmacology*. 2019;144:282–290. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.033. Epub 2018 Sep 1.
- Chang S.L., Chang C.T., Hung W.T., Chen L.K. A case of congenital long QT syndrome, type 8, undergoing laparoscopic hysterectomy with general anesthesia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(4):552–556. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.031.
- [http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jourarch/2014/5\(143\)/25-30](http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jourarch/2014/5(143)/25-30)
- Lee A.S. et al. The neuropsychiatric disease-associated gene cacna1c mediates survival of young hippocampal neurons // *eneuro*. 2016. 3(2): ENEURO.0006-16.2016.
- Hagenaars S.P. et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N = 112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol. Psychiatry*. 2015: 031120.
- Vasilescu C., Ojala T.H., Brillante V., Ojanen S., Hinterting H.M., Palin E., Alastalo T.P., Koskenvuo J., Hiippala A., Jokinen E., Jahnukainen T., Lohi J., Pihkala J., Tyni T.A., Carroll C.J., Suomalainen A. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(19):2324–2338. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.
- Li S., Chen Y., Zhang Y., Zhang H., Wu Y., He H., Gong L., Zeng F., Shi L. Exercise during pregnancy enhances vascular function via epigenetic repression of $Ca_v1.2$ channel in offspring of hypertensive rats. *Life Sci.* 2019;116576. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116576. [Epub ahead of print].
- Liao J, Zhang Y, Ye F, Zhang L, Chen Y, Zeng F, Shi L. Epigenetic regulation of L-type voltage-gated Ca^{2+} channels in mesenteric arteries of aging hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2017;40(5):441–449. doi: 10.1038/hr.2016.167. Epub 2016 Nov 24.
- Chen Y, Zhang H, Zhang Y, Lu N, Zhang L, Shi L. Exercise intensity-dependent reverse and adverse remodeling of voltage-gated Ca^{2+} channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2015;38(10):656–65. doi: 10.1038/hr.2015.56. Epub 2015 Apr 23.

REFERENCES

- Melnikov K.N. Variety and properties of calcium channels of excitable membranes. *Psichofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2006;6(1–2):1139–55. (in Russian)

2. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Starodubtsev A.K. *Calcium channels: a look from a clinical pharmacologist*. <https://vunivere.ru/work12338> (in Russian)
3. Shkolnikova M.A., Kharlap M.S., Ildarova R.A. Genetically determined heart rhythm disturbances. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2011;1(87):8–25. (in Russian)
4. Dehghani-Samani A., Madreseh-Ghahfarokhi S., Dehghani-Samani A. Mutations of voltage-gated ionic channels and risk of severe cardiac arrhythmias. *Acta Cardiol. Sin.* 2019;35(2):99–110. doi:10.6515/ACS.201903_35(2).20181028A
5. Shkolnikova M. A. Primary electrical heart disease as a cause of sudden death. *Doktor.ru*. 2008; 3: 25–32.
6. David J., Tester, Michael J. Ackerman Cardiac Channelopathies and the Molecular Autopsy. *Forensic Pathology of Infancy and Childhood*: 899–942. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-403-2>, Online ISBN: 978-1-61779-403-2
7. Dufendach K.A., Timothy K., Ackerman M.J., Blevins B., Pflaum A., Etheridge S. et al. Clinical outcomes and modes of death in timothy syndrome: a multicenter international study of a rare disorder. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4(4):459–466. doi: 10.1016/j.jacep.2017.08.007. Epub 2017 Nov 6.
8. Colson C., Mitre H., Bussan A., Leenhardt A., Denjoy I., Fresard V., Troadec Y. Unusual clinical description of adult with Timothy syndrome, carrier of a new heterozygote mutation of CACNA1C. *Eur. J. Med. Genet.* 2019;62(7). pii: S1769-7212(18)30831-0. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.04.005. Epub 2019 Apr 16.
9. Creta A., Hanington O., Lambiasi P.D. Commotiocordis and L-type calcium channel mutation: Is there a link? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2019. doi: 10.1111/pace.13739. [Epub ahead of print].
10. Gardner R.J.M., Crozier I.G., Binfield A.L., Love D.R., Lehnert K., Gibson K., et al. Penetrance and expressivity of the R858H CACNA1C variant in a five-generation pedigree segregating an arrhythmogenic channelopathy. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019;7(1):e00476. doi: 10.1002/mgg3.476. Epub 2018 Oct 21.
11. Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(12):1176–80. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.006.
12. Smolnova T.Yu. *Pathogenetic education of the choice of the method of surgical correction of genital prolapse in women of reproductive age*. dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 1999: 123. (in Russian)
13. Smolnova T.Yu., Buyanova S.N., Savelyev S.V., Titchenko L.I., Grishin V.L., Yakovleva N.I. Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women. *Klinicheskaya medicina*. 2003; 81(8):42–7. (in Russian)
14. Smolnova T.Yu. Features of hemodynamics and its relationship with some clinical manifestations in women with connective tissue dysplasia. *Klinicheskaya medicina*. 2013;91(10): 43–8. (in Russian)
15. Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Bockeria E.L. Structural heart abnormalities: population “norm” or risk group during pregnancy, childbirth, the postpartum period and in newborns. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;2:5–12. (in Russian)
16. The procedure for the provision of medical care in the profile “obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)” (approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 N 572n, p. 450.
17. Smolnova T.Yu. *Clinical and pathogenetic aspects of the prolapse and prolapse of the internal genital organs and the pathology of the structures of the pelvic complex in women with connective tissue dysplasia*. Tactics of reference. Diss. ... for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow State Medical and Dental University. Moscow, 2009. (in Russian)
18. Smolnova T.Yu., Adamyan L.V. Clinical and pathogenetic aspects of prolapse and prolapse of the internal genital organs in undifferentiated forms of connective tissue dysplasia *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009;6(111):69–73. (in Russian)
19. Smolnova T.Yu., Krasny A.M., Chuprynin V.D., Volgina N.E., Nikitseva O.V. Effect of the expression level of the α -1 subunit of the voltage-gated calcium channel Cav1.2 in smooth muscle tissue in patients with genital prolapse. V sbornike: XIII Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj medicine 21–24 yanvarya 2019 c. 126–9. (in Russian)
20. Ying Feng Zhicheng Fang Boyi Liu Li Chen Xiang Zheng Estradiol increases the level of myocardial voltage-gated calcium channel α 1C subunit (CACNA1C) in septic mice.[Article in Chinese], *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2018;34(10):914–8.
21. Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Sibiryakova T.V. et al. Frequency of polymorphism of the calcium gene CACNA1C in healthy and patients with hypertension. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017; 3:359–62. (in Russian)
22. Nechaeva G.I., Martynov A.I., Akatova E.V., et al. *Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment*. Moscow, 2017.
23. Orchard E.A., Wilson N., Ormerod .OJ. The management of cryptogenic stroke in pregnancy. *Obstet. Med.* 2011;4(1):2–6. doi: 10.1258/om.2010.100027. Epub 2011 Mar 1. Review. PMID: 27579087
24. Carlin A., Alfirevic Z.P. physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2008;22(5):801–23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005.
25. Bodi I., Sorge J., Castiglione A., Glatz S.M., Wuelfers E.M., Franke G. et al. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace*. 2019. pii:euz037. doi: 10.1093/europace/euz037. [Epub ahead of print].
26. Sutphin B.S., Boczek N.J., Barajas-Martinez H., Hu D., Ye D., Tester D.J., Antzelevitch C., Ackerman M.J. Molecular and functional characterization of rare cacna1c variants in sudden unexplained death in the young. *Congenit. Heart Dis.* 2016;11(6):683–92. doi: 10.1111/chd.12371. Epub 2016 May 24.
27. Sykes L., Clifton N.E., Hall J., Thomas K.L. Regulation of the expression of the psychiatric risk gene cacna1c during associative learning. *Mol. Neuropsychiatry*. 2018;4(3):149–157. doi: 10.1159/000493917. Epub 2018 Nov 7.
28. Ehlinger D.G., Commons K.G. Cav1.2 L-type calcium channels regulate stress coping behavior via serotonin neurons. *Neuropharmacology*. 2019;144:282–90. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.033. Epub 2018 Sep 1.
29. Chang S.L., Chang C.T., Hung W.T., Chen L.K. A case of congenital long QT syndrome, type 8, undergoing laparoscopic hysterectomy with general anesthesia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2019;58(4):552–6. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.031.
30. [http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jour-rarch/2014/5\(143\)/25-30](http://www.med-gen.ru/science-action/journal-med-gen/jour-rarch/2014/5(143)/25-30)
31. Lee A.S. et al. The neuropsychiatric disease-associated gene cacna1c mediates survival of young hippocampal neurons. *Eneuro*. 2016;3(2). C. ENEURO. 0006-16.2016.
32. Hagenaars S.P. et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N = 112 151) and 24 GWAS consortia. *Molecular Psychiatry*. 2015: 031120.
33. Vasilescu C., Ojala T.H., Brilhante V., Ojanen S., Hinterding H.M., Palin E. et al. Genetic basis of severe childhood-onset cardiomyopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(19):2324–38. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.
34. Li S., Chen Y., Zhang Y., Zhang H., Wu Y., He H., Gong L., Zeng F., Shi L. Exercise during pregnancy enhances vascular function via epigenetic repression of $Ca_v1.2$ channel in offspring of hypertensive rats. *Life Sci.* 2019;116576. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116576. [Epub ahead of print].
35. Liao J., Zhang Y., Ye F., Zhang L., Chen Y., Zeng F., Shi L. Epigenetic regulation of L-type voltage-gated Ca^{2+} channels in mesenteric arteries of aging hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2017;40(5):441–9. doi: 10.1038/hr.2016.167. Epub 2016 Nov 24.
36. Chen Y., Zhang H., Zhang Y., Lu N., Zhang L., Shi L. Exercise intensity-dependent reverse and adverse remodeling of voltage-gated Ca^{2+} channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2015;38(10):656–65. doi: 10.1038/hr.2015.56. Epub 2015 Apr 23.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Резван В.В., Васильева И.С., Дворецкий Л.И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАУРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

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

Имеются сообщения об эффективности таурина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Широкий спектр действия препарата обусловлен его регулирующим влиянием на различные виды обмена веществ, однако практически отсутствует информация о возможности применения таурина при лечении пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК). **Цель.** Изучение механизмов действия и клинической эффективности таурина при лечении больных ишемической болезнью сердца, со стабильной стенокардией, после перенесенного инфаркта миокарда (ПИК). **Материал и методы.** Обследовано 95 пациентов с ПИК и стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК), которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 48 пациентов в возрасте $65,8 \pm 7,2$ года, у которых к стандартной терапии был добавлен таурин в дозе 50 мг/сут, группу сравнения — 47 пациентов в возрасте $63,6 \pm 6,9$ года, которые получали стандартную терапию и плацебо. Оценивали динамику клинических, инструментальных и лабораторных показателей.

Результаты. Установлено, что добавление таурина к базисной терапии способствует повышению эффективности лечения пациентов с ПИК, у которых не проводилась реваскуляризация миокарда, что проявляется достоверным улучшением показателей субъективного статуса (уменьшение утомляемости, жалоб на учащенное сердцебиение, выраженности одышки, частоты приступов стенокардии), эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса левого желудочка — ФВ ЛЖ), батмотропной и хронотропной функций миокарда (уменьшение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, нормализация показателей вариабельности сердечного ритма), липидного профиля. Установлено, что использование таурина в комплексном лечении пациентов с ПИК безопасно и не сопровождается побочными нежелательными эффектами.

Заключение. Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения больных со стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, с целью улучшения инотропной функции миокарда, усиления антиаритмического и гиполипидемического эффектов базисной терапии. Рекомендуемая доза таурина — 750 мг/сут в течение не менее 3 мес.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; постинфарктный кардиосклероз; таурин; метаболическая терапия; нарушения ритма сердца.

Для цитирования: Резван В.В., Васильева И.С., Дворецкий Л.И. Эффективность таурина при лечении стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):20–27. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-20-27>

Для корреспонденции: Васильева И.С. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2; e-mail emmans@rambler.ru

Rezvan V.V., Vasilyeva I.S., Dvoretzky L.I.

EFFICACY OF TAURINE IN THE TREATMENT OF STRESS ANGINA IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

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

Introduction. There are reports of the effectiveness of taurine in patients with cardiovascular diseases. A wide range of this drug action due to its regulatory effect on various types of metabolism. However, there is no enough information about the possibility of taurine use in the treatment of patients with postinfarction cardiosclerosis (PIC).

Goal is to study the mechanisms of action and clinical efficacy of taurine in the treatment of patients with stable angina after myocardial infarction.

Material and methods. 95 patients with PIC and exertional angina II and III functional class, which were randomized into 2 groups: the main group — 48 patients (65.8 ± 7.2 years) to whom taurine was added to standard therapy (Dibikor, PIK-PHARMA Russia, 750 mg/day); comparison group — 47 patients (63.6 ± 6.9 years) who received standard therapy and placebo. The duration of treatment is 3 months, the duration of observation is 6 months. Evaluated the dynamics of clinical, instrumental and laboratory characteristics.

Results. It was found that the addition of taurine to basic therapy contributes to the treatment effectiveness of patients with PIC who have not undergone myocardial revascularization, which is manifested by significant improvements in indicators: subjective status (decreased fatigue, complaints of palpitations, dyspnea, frequency of strokes), echocardiographic parameters (an increase in the ejection fraction), bathmotropic and chronotropic functions of the myocardium (decrease in the number of ventricular and supraventricular extrasystoles, normalizing the variability of heart rate), lipid profile. It has been established that the use of taurine in the complex treatment of patients with PIC is safe and not accompanied by side effects.

Conclusion. Taurine is advisable to include in the complex treatment of patients with angina pectoris who have had a myocardial infarction in order to improve the myocardial inotropic function, enhance the antiarrhythmic and lipid-lowering effects of basic therapy. The recommended dose of taurine is 750 mg per day for at least 3 months.

Keywords: ischemic heart disease; post-infarction cardiosclerosis; taurine; metabolic therapy; cardiac arrhythmias.

For citation: Rezvan V.V., Vasilyeva I.S., Dvoretzky L.I. Efficacy of taurine in the treatment of stress angina in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):20–27. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-20-27>

For correspondence: Vasilyeva I.S. — senior laboratory assistant of the Department of hospital therapy № 2;
e-mail: emmans@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.10.19

Accepted 26.11.19

Известно, что лекарственные средства (ЛС), изменяющие гемодинамические показатели и являющиеся эффективными в основном в отношении профилактики приступов стенокардии, практически не защищают клетку от метаболических изменений, лежащих в основе прогрессирования патологического процесса при постинфарктном кардиосклерозе (ПИК) [1, 2]. В связи с этим продолжается поиск методов увеличения продолжительности и улучшения качества жизни указанной категории больных, в значительной мере направленный на оптимизацию метаболических процессов в миокарде [3, 4].

В состав ЛС комплексного действия входит ряд биологически активных веществ, влияющих на различные звенья метаболизма [1, 5]. Одним из таких препаратов является таурин, способствующий уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов [2, 6–9]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, этот препарат способствует уменьшению продукции фактора некроза опухолей α , синтеза оксида азота в макрофагах и образования пероксинитрита. Продemonстрировано, что антиоксидантный эффект таурина может быть опосредован и его влиянием на выработку окислительных молекул при активации кальциевого каскада, повреждающего нейрональные клетки, за счет предотвращения накопления кальция в митохондриях. Установлено, что широкий спектр действия таурина обусловлен его регулирующим воздействием на функциональное состояние органов и систем организма, а также на различные виды обмена веществ [10–12].

В то же время информация о возможности применения этого ЛС в терапии пациентов с ПИК практически отсутствует, не разработаны рекомендации к использованию таурина у этого контингента пациентов, несмотря на очевидную целесообразность включения таурина в комплекс лечебных мероприятий.

Цель исследования — изучение механизмов действия и клинической эффективности применения таурина в лечении пациентов со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда.

Материал и методы

В исследование было включено 95 пациентов со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК) на фоне ПИК, проходивших обследование и лечение в консультативно-диагностическом центре Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова (Москва).

Проведено плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Для включения пациента в исследование диагноз основного заболевания, установленный на основании жалоб больных, данных анамнеза, клинических симптомов, был подтвержден показателями инструментальных методов исследования: данными ЭКГ, результатами пробы с физической нагрузкой, данными холтеровского мониторирования и эхокардиографии.

В исследование были включены пациенты, отказавшиеся от реваскуляризирующих вмешательств по тем или иным причинам.

Критериями исключения из исследования были нарушения ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада ножек пучка Гиса), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ ст., беременность, лактация, сахарный диабет.

Пациентов включали в исследование в стабильном состоянии, они получали унифицированную стандартную терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, антиагреганты, аторвастатин (20 мг/сут). По показаниям назначали тиазиды, либо петлевые диуретики.

После подписания информированного согласия пациенты были разделены случайным образом на 2 группы. Основную группу составили 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст $65,8 \pm 7,2$ года), которым к стандартной терапии добавлен таурин (в дозе 750 мг/сут), группу сравнения — 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин, средний возраст $63,6 \pm 6,9$ года), которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 мес.

До начала исследования, после его окончания (через 3 мес.) и еще через 3 мес. наблюдения (через 6 мес. от начала исследования) выполняли общую оценку клинического состояния пациентов основной группы и группы сравнения, включавшую в себя физический осмотр и определение ФК стенокардии.

В рамках исследования учитывали жалобы пациентов на утомляемость, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку и боль в области сердца. Для каждой жалобы пациент выставлял оценку по пя-

тибалльной шкале от 0 (не беспокоит) до 5 (сильно беспокоит).

Регистрацию ЭКГ проводили в 12 отведениях (скорость 25 мм/с) у всех больных на аппарате «Cardovit AT-2» (Schiller, Швейцария).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили у всех пациентов с использованием автоматической системы мониторинга «MT-100» (Schiller, Швейцария, двухканальный кабель) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 ч. Оценивали наличие признаков ишемии, динамику нарушений сердечного ритма у пациентов по числу желудочковых экстрасистол (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за 24 ч. В ходе мониторинга по Холтеру проводили исследование variability сердечного ритма (BCP), в процессе анализа рассчитывали базовые показатели, такие как средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и средняя длительность интервала между соседними нормальными комплексами *QRS* (средняя длительность NN, мс), рассчитывали следующие характеристики показателей:

- стандартное отклонение всех интервалов NN за сутки (SDNN), которое отражает общую BCP;
- стандартное отклонение средних интервалов NN внутри отдельных 5-минутных промежутков (SDANN), которое отражает низкочастотный компонент BCP;
- индекс SDNN, который представляет собой среднее значение стандартного отклонения NN внутри 5-минутных промежутков за сутки и также описывает общую BCP в течение суток;
- показатель RMSSD, который рассчитывается как квадратный корень среднего квадрата разницы между смежными интервалами NN и характеризует высокочастотный компонент BCP.

Определяли количество пар смежных интервалов NN, различающихся по длительности более чем на 50 мс (NN50), более чем на 100 мс (NN100), более чем на 200 мс (NN200), а также их долю от общего числа пар смежных интервалов NN за время записи — $pNN50$, $pNN100$ и $pNN200$.

Оценку толерантности к физической нагрузке проводили с использованием аппарата «MTM-1500» (Schiller, Швейцария). Пациенты проходили тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса. По итогам теста оценивали количество метаболических эквивалентов (MET) для каждого пациента.

Эхокардиографическое исследование проводили с использованием устройства «VIVID 4» (GE Healthcare, Великобритания). Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), фракцию укорочения (ФУ), толщину задней стенки левого желудочка, межжелудочковую перегородку (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО).

Определяли значения уровня глюкозы в плазме крови натощак и процентное содержание гликированного гемоглобина на аппарате «AVDIA 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics, США–Германия), исследовали динамику значений таких показателей, как концентрация общего холестерина, концентрация триглицеридов, концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), с помощью аппарата «AVDIA 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics, США–Германия).

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерного программного продукта STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех исследованных количественных показателей вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При оценке статистической значимости различий показателей в исследуемых группах применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и непараметрический критерий Манна–Уитни (во всех остальных случаях). Для оценки статистической значимости различий показателей в одной группе на разных этапах наблюдения применялся *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и критерий Вилкоксона (для выборок с ненормальным распределением). Для определения различий частоты проявлений признаков в исследуемых группах вычисляли показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Предварительное обследование пациентов, включенных в наше исследование, и сравнение показателей у больных основной группы и группы сравнения до начала лечения не выявили значимых различий, группы были сопоставимы по клиническим, инструментальным и лабораторным показателям.

Оценка жалоб пациентов, включенных в исследование, показала, что у пациентов с ПИКС у больных основной группы отмечены высокие значения показателей выраженности утомляемости, одышки, боли в области сердца, сердцебиений, перебоев в работе сердца.

Через 3 мес. после начала лечения пациенты основной группы значимо реже ($p < 0,05$), чем больные группы сравнения, предъявляли жалобы на перебои в работе сердца, на одышку и боль в области сердца. После проведенного лечения средняя выраженность жалоб на боль в области сердца у больных основной группы достоверно уменьшилась более чем на 50% (с $0,65 \pm 0,04$ до $0,38 \pm 0,03$ балла, $p < 0,001$), значение этого параметра оставалось сниженным и на момент окончания наблюдения — через 6 мес., составив $0,42 \pm 0,07$ балла (рис. 1). У пациентов группы сравнения значение этого показателя через 3 мес. возросло с $0,70 \pm 0,04$ до $0,77 \pm 0,07$ бал-

ла, в дальнейшем снизилось до $0,66 \pm 0,05$ балла и при этом значимо не отличалось от показателей до лечения и было выше ($p < 0,01$), чем в основной группе.

Интенсивность жалоб на учащенное сердцебиение у больных основной группы также значимо (на 72%) уменьшилась после 3 мес. лечения, тогда как в группе сравнения статистически значимой динамики жалоб на учащенное сердцебиение в этот срок выявлено не было. Через 3 мес. после окончания лечения в основной группе выраженность жалоб на учащенное сердцебиение по-прежнему была меньше, чем до лечения, тогда как у больных, получавших плацебо, в этот срок интенсивность жалоб на учащенное сердцебиение была прежней и значимо превышала соответствующий показатель в основной группе.

Результаты тредмил-теста по модифицированному протоколу Брюса свидетельствовали о повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов обеих исследуемых групп; при этом различия показателей в группах после лечения не были статистически достоверны ($p > 0,05$). В основной группе значение через 3 мес. лечения увеличилось с $7,03 \pm 0,45$ до $7,54 \pm 0,36$ МЕТ, в группе сравнения — с $7,47 \pm 0,33$ до $7,99 \pm 0,25$ МЕТ, статистически значимых различий показателей с исходными значениями с показателями до лечения не отмечено. Через 6 мес. наблюдения в группе сравнения результаты тредмил-теста оставались практически такими же ($7,95 \pm 0,21$ МЕТ), что было отмечено и у пациентов основной группы, в которой значение этого пока-

зателя составило $7,44 \pm 0,34$ МЕТ. При этом через 3 мес. после окончания лечения не выявлено значимых различий показателей как в разных группах, так и с показателями до лечения ($p > 0,05$).

После проведенного лечения среднее количество ЖЭС в сутки в основной группе значимо уменьшилось на 31,7% (с $483,7 \pm 90,4$ до $330,8 \pm 49,1$, $p < 0,005$). Через 6 мес. значение этого показателя у больных основной группы продолжило снижение — до $280,4 \pm 45,7$ в сутки, что также было значимо меньше, чем до лечения ($p < 0,01$). При этом в группе сравнения количество ЖЭС в течение 3 мес. наблюдения оставалось практически неизменным и составило $432,9 \pm 87,1$ в начале исследования, $426,5 \pm 79,0$ через 3 мес. после начала наблюдения. Еще через 3 мес., т.е. через 6 мес. от начала исследования, количество ЖЭС у больных группы сравнения уменьшилось до $331,8 \pm 63,0$; при этом выявленные колебания не имели статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время значение этого показателя после лечения было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, в лечение которых был включен прием таурина у больных основной группы.

Оценка динамики количества НЖЭС в сутки показала, что через 3 мес. после начала лечения в основной группе количество НЖЭС статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилось на 64,7% (рис. 2). Впоследствии значение этого показателя у больных основной группы несколько возросло, но по-прежнему было ниже, чем до начала лечения ($p < 0,01$).

У пациентов, принимавших плацебо, количество НЖЭС после проведенного лечения несколько уменьшилось через 6 мес. после начала исследования, при этом среднее количество НЖЭС в основной группе было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, как через 3 мес., так и через 6 мес. наблюдения ($p < 0,01$ в оба срока).

Анализ ВСР показал, что на фоне проводимого лечения в обеих группах больных отмечалась положительная динамика исследуемых показателей ВСР. При этом в группе пациентов, получавших таурин в составе комплексной терапии, по окончании исследования были выше как характеристики временного домена ВСР, так и показатели межинтервальных различий (табл. 1).

Кроме того, изменения показателей ВСР как через 3 мес. лечения, так и через 6 мес. наблюдения по сравнению с соответствующими значениями до начала лечения были более выраженными в основной группе, чем в группе сравнения.

Таким образом, на фоне проводимого лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей ВСР. При этом в группе больных, получавших таурин в составе комплексной терапии, по окончании исследования были выше как характеристики временного домена ВСР, так и показатели межинтервальных различий.

Проведенное лечение способствовало снижению частоты эпизодов депрессии сегмента ST по данным хол-

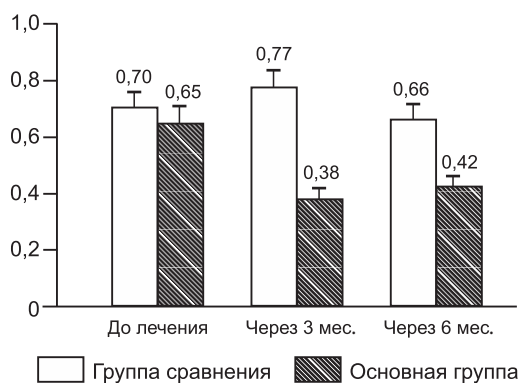


Рис. 1. Динамика жалоб на боль в области сердца

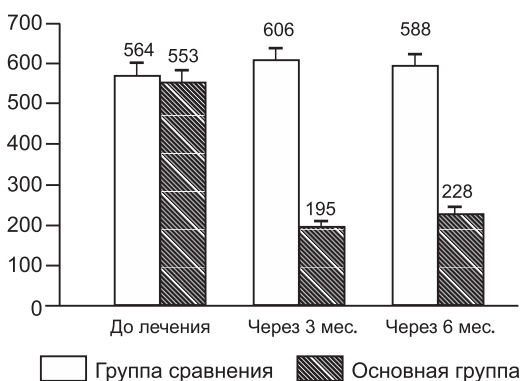


Рис. 2. Динамика количества НЖЭС в сутки

Таблица 1

Основные показатели временного домена ВСП у больных исследуемых групп через 6 мес. наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
Характеристики временного домена ВСП		
Средняя ЧСС, в минуту	67,0±7,8	63,8±13,2
Средняя продолжительность NN, мс	865,2±67,1	893,6±80,4 [#]
SDNN, мс	93,8±31,3	117,9±17,6 ^{*#}
SDANN, мс	83,7±17,0	105,2±8,3 ^{*#}
Индекс SDNN, мс	27,2±5,2	29,5±8,7
RMSSD, мс	34,3±8,5	37,4±10,2
Показатели межинтервальных различий		
NN50	1466,0±95,1	1568,1±69,3 [*]
pNN50, %	2,95±0,29	3,05±0,41 [*]
NN100	946,9±72,3	1117,7±53,9 ^{*#}
pNN100, %	1,63±0,33	1,93±0,19 ^{*#}
NN200	524,2±41,3	640,4±63,5 ^{*#}
pNN200, %	0,98±0,23	1,19±0,37 ^{*#}

Примечание. * — межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателями при использовании непараметрического U -критерия Манна-Уитни; # — достоверные различия в группе ($p < 0,05$) при сравнении со значением показателя до лечения при использовании непараметрического критерия Вилкоксона.

Таблица 2

Частота эпизодов депрессии сегмента ST у больных исследуемых групп

Срок исследования	Группа сравнения (n=47)		Основная группа (n=48)	
	абс.	%	абс.	%
До начала лечения	25	53,2	28	58,3
Через 3 мес. лечения	17	36,2	9	18,8
Через 6 мес. наблюдения	16	34,0	5	10,4 [*]

Примечание. * — межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателями при использовании критерия χ^2 .

теровского мониторингирования у пациентов обеих групп (табл. 2). При этом через 6 мес. (по окончании наблюдения) в основной группе количество эпизодов было значительно меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Результаты исследования свидетельствовали о более выраженном снижении у пациентов основной группы частоты выявления эпизодов депрессии сегмента ST, характеризующих выраженность миокардиальной ишемии. Анализ эхокардиографических показателей показал отсутствие межгрупповых различий исходных характеристик у больных, включенных в исследование. В то же время через 3 мес., после окончания курса терапии у больных основной группы, принимавших таурин, значение показателя ФВ ЛЖ после окончания лечения было значительно выше ($p < 0,05$), чем до лечения (52,7±1,4 и 56,0±1,8 соответственно) и в группе сравнения (соответственно 53,5±1,1 и 56,0±1,8%).

Таким образом, прием исследуемого препарата в определенной степени влияет на структурно-функциональные характеристики миокарда и способствует регрессии патологического ремоделирования миокарда у пациентов с ПИКС.

Сравнение показателей концентрации общего холестерина показало, что до лечения значение этого показателя у пациентов группы сравнения (6,08±0,34 ммоль/л) было несколько выше, чем в основной группе (5,92±0,21 ммоль/л), хотя при этом достоверных различий не отмечено (рис. 3). После окончания лечения — через 3 мес. от начала исследования — у больных группы сравнения значение этого показателя снизилось до 5,85±0,13 ммоль/л, тогда как у пациентов основной группы, принимавших таурин, уровень холестерина снизился до 5,43±0,20 ммоль/л и был значительно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Динамика показателей уровня триглицеридов была аналогичной — до начала исследования значения показателя были на одном уровне, составляя в группе сравнения и основной группе соответственно 1,50±0,04 и 1,49±0,04 ммоль/л. Через 3 мес. значение этого показателя в группе сравнения осталось на прежнем уровне — 1,52±0,08 ммоль/л, в то время как у пациентов, в лечении которых использовали таурин, концентрация триглицеридов была достоверно ниже — 1,23±0,04 ммоль/л ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика эхокардиографических показателей у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	До начала лечения		Через 3 мес. лечения	
	группа сравнения (n=47)	основная группа (n=48)	группа сравнения (n=47)	основная группа (n=48)
КСР ЛЖ, мм	34,8±1,2	34,4±2,1	34,3±1,6	33,1±1,9
КДР ЛЖ, мм	51,0±1,8	51,3±2,0	52,7±2,2	51,7±2,0
КСО ЛЖ, мл	47,8±1,5	47,2±1,7	47,1±1,1	45,3±1,3
КДО ЛЖ, мл	101,1±2,7	101,5±2,0	103,0±2,2	101,3±1,5
ФВ, %	52,9±1,2	52,7±1,4	53,5±1,1	56,0±1,8 [*]
УО, мл	53,8±1,1	54,2±1,6	54,2±1,6	57,7±2,1

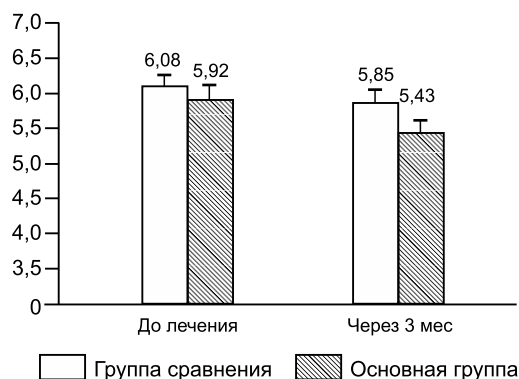


Рис. 3. Динамика значений концентрации общего холестерина в крови

Оценка динамики значений уровня ЛПНП выявила снижение этого показателя у пациентов обеих групп. Так, если до начала лечения значение этого показателя в группе сравнения и основной группе составило соответственно $3,78 \pm 0,18$ и $3,61 \pm 0,15$ ммоль/л, то через 3 мес. лечения уровень ЛПНП у пациентов группы сравнения снизился до $3,57 \pm 0,22$ ммоль/л, тогда как в основной группе снижение было еще более выраженным — до $3,09 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Изучение значений концентрации ЛПВП показало, что до лечения этот показатель в группе сравнения составил $1,62 \pm 0,03$ ммоль/л, а у пациентов основной группы был на том же уровне — $1,60 \pm 0,04$ ммоль/л (табл. 4). После окончания лечения у больных группы сравнения значение этого показателя несколько повысилось — до $1,68 \pm 0,12$ ммоль/л, тогда как у пациентов, в лечении которых был использован таурин, возрастание уровня ЛПВП было более выраженным — до $1,76 \pm 0,17$ ммоль/л, хотя значимых межгрупповых различий при этом не выявлено ($p > 0,05$).

В целом анализ липидного профиля в исследуемых группах показал, что целевые значения уровня ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) на фоне терапии были достигнуты у 15 (31,9%) пациентов группы сравнения и 25 (52,1%) пациентов основной группы, получавших таурин. Пациентам, у которых этот уровень не был достигнут, было рекомендовано увеличить дозу статинов.

Таблица 4

Динамика показателей концентрации липопротеидов у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Время исследования	Группа сравнения ($n=47$)	Основная группа ($n=48$)
Уровень ЛПНП, ммоль/л		
До лечения	$3,78 \pm 0,18$	$3,61 \pm 0,15$
Через 3 мес. лечения	$3,57 \pm 0,22$	$3,09 \pm 0,11^*$
Уровень ЛПВП, ммоль/л		
До лечения	$1,62 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,03$
Через 3 мес. лечения	$1,68 \pm 0,12$	$1,76 \pm 0,17$

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с показателями при использовании критерия Манна-Уитни.

Среднее значение индекса атерогенности во все сроки наблюдения у пациентов обеих групп было ниже 3,0, составляя от 2,3 до 2,7.

Оценка динамики показателей концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина показала тенденцию к снижению значения этих показателей в основной группе пациентов через 3 мес. после начала лечения. В частности, уровень гликированного гемоглобина у пациентов основной группы составил $5,28 \pm 0,10$ ммоль/л, тогда как в группе сравнения — $5,58 \pm 0,22$ ммоль/л, хотя при этом достоверных различий не отмечено.

В течение всего периода наблюдения у пациентов, включенных в исследование, отмечено 3 случая несерьезных нежелательных явлений в виде головокружения, тошноты и головной боли. Эти проявления разрешились в течение нескольких часов и не потребовали проведения лечебных мероприятий. На наш взгляд, связь этих нежелательных явлений с приемом таурина является сомнительной. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о безопасности таурина в использованном режиме применения.

Обсуждение

Известно, что уменьшение временных характеристик ВСР соответствует тяжести заболевания; при этом многие авторы отмечают прогностическую значимость этих показателей для идентификации пациентов группы риска [13]. Результаты нашего исследования показали, что на фоне проводимой терапии у пациентов с ПИКС основной группы достоверно повысились показатели SDNN и SDANN, объективно отражающие общую и низкочастотную ВСР, в то время как в группе сравнения изменения указанных параметров были незначимы.

Исследование динамики показателей межинтервальных различий, отражающих быстрые высокочастотные колебания ритма сердца, показало, что применение комплексной терапии с применением таурина было ассоциировано с более выраженным приростом средних значений количества пар смежных интервалов NN с разницей более 50 мс, более 100 мс и более 200 мс, а также доли таких пар от общего числа пар смежных интервалов NN (pNN50, pNN100 и pNN200). Установлено, что если в начале исследования все показатели межинтервальных различий в основной группе и в группе сравнения были сопоставимы между собой, то по завершении 6-месячного периода наблюдения средние значения параметров в группе больных, получавших таурин, достоверно превышали таковые в группе сравнения.

Полученные данные подтверждают влияние таурина на ВСР, которая в свою очередь отражает состояние вегетативной автономной нервной системы и наличие вегетативной дисфункции, что может косвенно свидетельствовать об изменении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы [6, 8, 13]. На основании

результатов оценки ВСР в настоящем исследовании можно предположить позитивное влияние таурина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать указанный препарат в качестве потенциального прогноз-модифицирующего компонента консервативной терапии у пациентов с ПИК.

Проведенное лечение способствовало снижению частоты эпизодов депрессии сегмента *ST* по данным холтеровского мониторирования у пациентов обеих групп. Результаты исследования свидетельствовали о более выраженном снижении у пациентов основной группы частоты выявления эпизодов депрессии сегмента *ST*, характеризующих выраженность миокардиальной ишемии.

Сопоставление эхокардиографических показателей в исследуемых группах после окончания лечения свидетельствовало о том, что у больных основной группы несколько ниже, чем в группе сравнения, были значения показателей КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КДО ЛЖ. В то же время значение показателя УО было, напротив, выше у пациентов группы сравнения, хотя значимых межгрупповых различий этих показателей не выявлено. У пациентов, получавших таурин в составе комплексного лечения, достоверно более высоким, чем в группе сравнения, было значение ФВ ЛЖ.

К настоящему времени в ряде работ установлено, что фармакологические значения концентрации таурина противодействуют патологическим процессам, которые наблюдаются в комбинации окисленных липидов и гипергликемии [6, 10]. Наши исследования показали, что у пациентов с ПИКС, принимающих таурин, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля. Так, в группе пациентов, принимавших таурин, после лечения наблюдалось более выраженное снижение концентрации общего холестерина.

Отмечено также значимое снижение уровня триглицеридов в крови пациентов основной группы после лечения. Оценка динамики концентрации ЛПНП выявила некоторое снижение этого показателя у пациентов обеих групп. Анализ динамики показателей уровня ЛПВП показал, что после окончания лечения у больных группы сравнения значение этого показателя несколько повысилось, хотя значимых межгрупповых различий при этом не выявлено.

Проведенные исследования подтвердили данные многочисленных исследований о биологической активности таурина, его способности оказывать благоприятное влияние на состояние больных ССЗ. Полученные нами данные согласуются с результатами авторов, указывающих, что эффективность этого вещества при ССЗ обусловлена его влиянием на основополагающие клеточные процессы [3, 4, 8].

Ряд авторов показали, что таурин устраняет вазоконстрикцию, вызванную разными причинами, защищает эндотелий, модулирует агрегацию тромбоцитов, дает антигипертензивный эффект при повышенном ар-

териальном давлении [8, 11, 12]. Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами других авторов и подтверждают, что для повышения эффективности лечения рассматриваемого контингента пациентов целесообразным является к терапии больных с признаками ПИК подключать ЛС, содержащие таурин.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что клиническая эффективность таурина по сравнению с плацебо у пациентов со стенокардией напряжения после перенесенного инфаркта миокарда подтверждается значимыми изменениями показателей субъективного статуса и качества жизни. Клиническая эффективность таурина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, подтверждается достоверным улучшением следующих показателей: субъективного статуса (уменьшение утомляемости, жалоб на учащенное сердцебиение, выраженности одышки и частоты приступов стенокардии), эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение конечного систолического объема левого желудочка), батмотропной и хронотропной функций миокарда (уменьшение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, нормализация показателей вариабельности сердечного ритма); липидного профиля.

Установлено, что использование таурина в комплексном лечении пациентов со стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, безопасно и не сопровождается побочными эффектами.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют, что добавление таурина к базисной терапии способствует повышению эффективности лечения пациентов со стенокардией напряжения, после перенесенного инфаркта миокарда, у которых не проводилась реваскуляризация миокарда, что проявляется улучшением клинических, лабораторных, инструментальных показателей у этого контингента больных.

Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения пациентов со стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, с целью улучшения инотропной функции миокарда, усиления антиаритмического и гиполипидемического эффектов базисной терапии. Рекомендуемая доза таурина составляет 750 мг в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии при длительности терапии в течение не менее 3 мес.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bkaily G., Jazzar A., Normand A., Simon Y., Al-Khoury J., Jacques D. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives

- ves. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020;98(2):67–73. doi: 10.1139/cjpp-2019-0313
2. Мановицкая А.В. Метаболическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом. *Поликлиника.* 2012;2(1):25–8.
 3. Belikova J., Lizogub V., Kuzminets A., Lavrenchuk I. Normalization of heart rate variability with taurine and meldonium complex in post-infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Life.* 2019;12(3):290–5. doi: 10.25122/jml-2019-0052.
 4. Ito T., Murakami S., Schaffer S.W. Taurine-Conjugated Metabolites in Hearts. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1155:523–9. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5_48.
 5. Гурьева И.В., Светлова О.В. Возможности метаболической терапии при лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: Роль таурина. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8:2:42–9.
 6. Басалай О.Н., Радковец А.Ю., Бушма М.И. Таурин: Регулятор метаболизма и лекарственное средство. *Медицинские новости.* 2017;5:3–7.
 7. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2014;4(85):224–31.
 8. Schaffer S., Kim H.W. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2018;26(3):225–41. doi: 10.4062/biomolther.2017.251.
 9. Dallak M. A synergistic protective effect of selenium and taurine against experimentally induced myocardial infarction in rats. *Arch. Physiol. Biochem.* 2017;123(5):344–55. doi: 10.1080/13813455.2017.1347687. Epub 2017 Jul 12.
 10. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum.* 2017;19:36–42.
 11. Теплова Н.В., Абдурагимов С.А., Волон Н.А., Софрина С.Л., Беневская М.А. Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью. *Терапия.* 2017;8(18):18–25.
 12. Ерлепесова П.М., Максудова М.Х., Мухиддинова Н.З. Изучение мембранопротекторной эффективности препарата таурин в клинических условиях. *Биология и интегративная медицина.* 2017;2:34–41.
 13. Metelka R. Heart rate variability — current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2014;158:327–38. doi: 10.5507/bp.2014.025.
- ## REFERENCES
1. Bkaily G., Jazzar A., Normand A., Simon Y., Al-Khoury J., Jacques D. Taurine and cardiac disease: state of the art and perspectives. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020;98(2):67–73.
 2. Manovickaya A.V. Metabolic therapy in patients with metabolic syndrome. *Poliklinika.* 2012;2(1):25–28. (in Russian)
 3. Belikova J., Lizogub V., Kuzminets A., Lavrenchuk I. Normalization of heart rate variability with taurine and meldonium complex in post-infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Med. Life.* 2019;12(3):290–5. doi: 10.25122/jml-2019-0052.
 4. Ito T., Murakami S., Schaffer S.W. Taurine-conjugated metabolites in hearts. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1155:523–9. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5_48.
 5. Guryeva I.V., Svetlova O.V. Possibilities of metabolic therapy in the treatment of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: The role of taurine. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019;8:2:42–9. (in Russian)
 6. Basalay O.N., Radkovets A.Yu., Bushma M.I. Taurine: metabolism regulator and drug. *Medicinskie novosti.* 2017;5:3–7. (in Russian)
 7. Averin E.E. Experience of taurine use at the stage of rehabilitation of patients after cardiac surgery. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2014;4(85):224–31. (in Russian)
 8. Schaffer S., Kim H.W. Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2018;26(3):225–41. doi: 10.4062/biomolther.2017.251.
 9. Dallak M. A synergistic protective effect of selenium and taurine against experimentally induced myocardial infarction in rats. *Arch. Physiol. Biochem.* 2017;123(5):344–55. doi: 10.1080/13813455.2017.1347687.
 10. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Gorbacheva E.E. Pathogenetic rationale for the inclusion of taurine in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Consilium Medicum.* 2017;19:36–42. (in Russian)
 11. Teplova N.V., Abduragimov S.A., Volov N.A., Sofrina S.L., Benevskaya M.A. Taurine in the treatment of patients with chronic heart failure. *Terapiya.* 2017;8(18):18–25. (in Russian)
 12. Erlepsova P.M., Maksudova M.Kh., Mukhiddinova N.Z. The study of the membrane-protective efficacy of taurine in a clinical setting. *Biologiya i integrativnaya medicina.* 2017;2:34–41. (in Russian)
 13. Metelka R. Heart rate variability — current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2014;158:327–38. doi: 10.5507/bp.2014.025.

Федорова Т.А.¹, Иванова Е.А.¹, Семененко Н.А.¹, Ройтман А.П.², Тазина С.Я.¹,
Седова Н.А.³, Рыбакова М.К.²

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

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

³ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы», 107564, Москва, Россия

Рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обусловлен как увеличением продолжительности жизни населения, так и влиянием различных факторов риска, способствующих развитию и нарастанию недостаточности кровообращения.

Материал и методы. Обследовано 74 больных ХСН II–III функционального класса, включая 37 (50%) пациентов с признаками метаболического синдрома (МС). Оценивали возрастную структуру, клиническое течение, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Специальная программа включала определение концентрации лептина и адипонектина, уровня высокочувствительного тропонина. Проводили эхокардиографическое исследование с определением морфофункциональных показателей миокарда и толщины эпикардального жира.

Результаты и обсуждение. Материалы исследования обнаруживают у больных с МС ряд особенностей клинического течения ХСН с ее более ранним развитием и тяжелым течением. Эхокардиографические исследования выявляют значительное увеличение размера камер сердца, толщины миокарда левого желудочка и правого желудочка, легочной гипертензии. Морфофункциональные изменения по ряду параметров превышают таковые у больных ХСН без МС. Установлено значительное повышение уровня лептина, являющегося маркером ожирения, фиброза и воспаления. Показатели лептина и С-реактивного белка у пациентов с МС достоверно превышали показатели в группе больных с ХСН. У больных с МС обнаружено повышение уровня высокочувствительного тропонина, достоверно превышающего показатели у больных без МС. Установлены корреляционные связи уровня лептина, адипонектина, С-реактивного белка с массой миокарда левого желудочка, толщиной эпикардального жира, фракцией выброса.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о важной роли дисметаболических процессов в развитии и прогрессировании ХСН у больных с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром; хроническая сердечная недостаточность; С-реактивный белок; лептин; адипонектин; высокочувствительный тропонин.

Для цитирования: Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Седова Н.А., Рыбакова М.К. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):28–36. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-28-36>

Для корреспонденции: Иванова Евгения Андреевна — ассистент кафедры терапии ИПО; e-mail: ivanova_evlgand@mail.ru

Fedorova T.A.¹, Ivanova E.A.¹, Semenenko N.A.¹, Roitman A.P.², Tazina S.Ya.¹,
Sedova N.A.³, Rybakova M.K.²

METABOLIC SYNDROME IMPACT ON MYOCARD REMODELING AND CHRONIC HEART FAILURE PROGRESSION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, 125993, Moscow, Russia

³Moscow Diagnostic Center № 2, 107564, Moscow, Russia

Introduction. The increase of morbidity results from both an increase of life expectancy of the population, and influence of various risk factors contributing to development and increase of heart failure. The combination of several atherogenic mechanisms (abdominal obesity (AO), insulin resistance (IR), arterial hypertension (AH), hyperglycemia, dyslipidemia), combined as «metabolic syndrome» (MS), causes a more rapid development of CHF.

Material and methods. The research finding of 74 patients with class II–III of CHF, including 37 patients (50%) with MS, are presented. The age structure of the pathology, severity of clinical course, data of laboratory and instrumental examination in various groups of patients were evaluated. A special program included an echocardiographic test with an assessment of various myocardial parameters.

Results. Research materials find out a number of characteristics of CHF clinical course (its earlier development and severe course) in patients with MS. Echocardiographic tests reveal an increase of heart chambers sizes, thickness of left and right ventricle, pulmonary hypertension. Myocardium morpho-functional changes are more significant in patients with CHF and MS than in those without MS. An increase in leptin levels, a marker of obesity, fibrosis and inflammation, has been found. Leptin, CRP and high-sensitive troponin in patients with MS significantly exceeded those in patients with CHF. Correlations of leptin levels, adiponectin, CRP and left ventricular mass, thickness of epicardial fat (TEF), ejection fraction were established.

Conclusion. Materials of the research indicate the important role of inflammatory and dysmetabolic processes in development and progression of CHF in patients with MS.

Key words: metabolic syndrome; chronic heart failure; C-reactive peptide; leptin; adiponectin; high-sensitive troponin.

For citation: Fedorova T.A., Ivanova E.A., Semenenko N.A., Roitman A.P., Tazina S.Ya., Sedova N.A., Rybakova M.K. Metabolic syndrome impact on myocard remodeling and chronic heart failure progression. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):28–36. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-28-36>

For correspondence: E.A. Ivanova — internal medicine department assistant, e-mail: ivanova_evlgand@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.10.19
Accepted 26.11.19

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медицинской и социальной проблемой в связи с ростом ее распространенности в экономически развитых странах. Во всем мире ХСН страдают более 23 млн человек [1]. По данным исследования «ЭПОХА-О-ХСН», в России около 7,9 млн человек имеют признаки ХСН. Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) в европейской части РФ составляет 12,3% среди женщин и 9,86% среди мужчин [3]. В возрастной группе 70–79 лет распространенность ХСН возрастает, достигая 34,3%. Годовая смертность при клинически выраженной ХСН составляет 612 тыс. больных [3].

Рост заболеваемости ХСН в значительной мере связан с увеличением продолжительности жизни населения и количества пожилых больных (средний возраст амбулаторных пациентов с ХСН составляет 59,6 года). Немаловажную роль при этом играют повышение качества диагностики и лечения, в том числе инфаркта миокарда, эффективное хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, нарушений ритма сердца. В то же время эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в России рост распространенности ХСН связан также с широким распространением факторов риска — артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и др. [4].

Сочетание нескольких атерогенных факторов — абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии, дислипидемии, объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС), обуславливает более быстрое развитие ХСН [5].

По данным исследований, отмечается высокая распространенность МС, которая в общей популяции колеблется от 14 до 25%. В России, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МС диагностируется у 18,6% мужчин в возрасте до 40 лет и у 44,4% мужчин в возрасте от 40 до 55 лет. У женщин он встречается реже — у 7,3 и 20,8% соответственно. Чаще МС встречается у пациентов среднего и старшего возраста (у 30–40%). Соответственно этому растет и его распространенность: у людей старше 60 лет МС выявляется в 45% случаев [5]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что у больных ХСН и МС отмечается более высокая смертность по сравнению с показателем у больных без МС [9, 10].

Висцеральная жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, синтезирующий

и секретирующий в кровоток биологически активные вещества с множеством эффектов [6, 7]. Наряду с различными провоспалительными цитокинами, поддерживающими процессы подострого воспаления при МС, значительная роль принадлежит таким показателям, как уровень лептина и адипонектина.

Лептин активирует важнейший фактор тканевого фиброгенеза (TGF- β), который способствует увеличению скорости фиброза в сердечной мышце. Кроме того, лептин снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности ИР. В ряде исследований установлена связь гиперлептинемии с наличием коронарного атеросклероза; при этом уровень другого гормона жировой ткани — адипонектина — оставался в норме [7].

У пациентов с ХСН определяется высокий уровень протективного адипокина — адипонектина, который усиливает чувствительность периферических тканей к инсулину, оказывает антиатерогенное, антидиабетическое и ангиопротективное действие. Известно, что АО, СД 2-го типа, дислипидемия и АГ сопровождаются снижением уровня адипонектина. Есть данные, что его низкий уровень ассоциирован с развитием гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункцией у больных ХСН [6].

Динамика уровня высокочувствительного тропонина (вчТр) и значительное его повышение наблюдаются при ишемической и неишемической острой и хронической сердечной недостаточности, что делает трI и трT ненадежным маркером в диагностике и мониторинге течения ХСН. Метаанализ 16 исследований показал, что у пациентов с ХСН повышенные показатели вчТр связаны с высоким риском смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8]. Установлено, что гипергликемия способствует развитию повреждения миокарда с повышением уровня вчТр и вносит существенный вклад в развитие ХСН.

Цель исследования — изучить биомаркеры метаболических нарушений и повреждения миокарда и оценить их роль в ремоделировании миокарда и прогрессировании ХСН у больных с МС.

Материал и методы

Обследовано 74 больных ХСН II–III функционального класса (ФК), включая 37 (50%) пациентов с признаками МС, находившихся на лечении в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина в период с 2014 по 2019 г. и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в течение полугода.

Диагноз ХСН устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и ОССН по диагностике и лечению ХСН. ФК ХСН оценивали по критериям NYHA.

Диагноз МС устанавливали по критериям ВНОК от 2009 г.: на основании наличия у пациента АО (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух из следующих критериев: АГ — артериальное давление (АД) более 140/90 мм рт. ст., повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой от $>7,8$ до $<11,1$ ммоль/л.

Плановое клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер, расчет индекса массы тела (ИМТ), общий анализ крови, биохимическое исследование крови (в том числе уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ), общий анализ мочи, ЭКГ).

Специальная программа исследования включала:

- определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе KONELAB20;
- определение уровня лептина и адипонектина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа;
- определение вЧТр иммунохемоллюминесцентным методом (CLEIA) с использованием тест-системы PATHFAST;
- определение уровня мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) с использованием автоматизированной системы для гетерогенного иммунохимического анализа с непрерывной загрузкой образцов Elecsys 2010 rack/disk (Roche, Швейцария).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на ультразвуковых приборах Tehnos и MaLab 90 (EsaoteSpA, Италия) секторными анулярными механическими и секторными фазированными датчиками с частотой 2,5–5,0 МГц с применением стандартных эхокардиографических доступов: левого парастерального, апикального и субкостального.

Оценивали морфофункциональные показатели миокарда, включающие гипертрофию миокарда ЛЖ, размеры камер сердца, систолическую функцию ЛЖ — фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), состояние клапанного аппарата, степень митральной регургитации, пролапса митрального клапана, аортальной регургитации.

У всех пациентов проводилось определение толщины эпикардального жира (ТЭЖ) при выполнении

стандартного двухмерного эхокардиографического исследования из парастерального доступа. ТЭЖ измеряли за свободной стенкой правого желудочка.

Исследования проводили при поступлении в стационар. Динамику состояния больных оценивали клинически в течение 6 мес.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, спиронолактон, петлевые диуретики, при необходимости — дигоксин (36,4%), гиполипидемические (9,5%) и сахароснижающие (27%) препараты, инсулинотерапию (5,4%).

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ SPSS version 21 и Microsoft Excel 2010. Определялись среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m). Для сравнения средних значений зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона, для сравнения независимых выборок — метод медиан, критерий Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Все параметры были также оценены с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции (r).

Исследования осуществляли в двух группах больных. 1-ю группу составили больные ХСН и МС, 2-ю (контрольная группа) — пациенты с ХСН без признаков МС.

Критерии включения в 1-ю группу: возраст старше 18 лет; доказанная ХСН (клиническая картина, данные объективного осмотра, ЭхоКГ), наличие признаков МС.

Критерии включения во 2-ю группу: возраст старше 18 лет, доказанная ХСН (клиническая картина, данные объективного осмотра, ЭхоКГ), отсутствие признаков МС.

В исследование не включались пациенты с заболеваниями, требующими оказания хирургической помощи, инфекционным эндокардитом, острым миокардитом, инфарктом миокарда, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой в стадии обострения.

Результаты

Больные в возрасте до 60 лет составили 17,6% (13 человек), от 60 до 80 лет — 43,2% (32 человека), более 80 лет — 39,2% (29 человек).

Заболеваемость ХСН больше у пациентов пожилого и старческого возраста (у мужчин — от 60 до 80 лет, у женщин — старше 80 лет). Средний возраст мужчин и женщин составил $67,7 \pm 13,8$ и $79,5 \pm 7,9$ года соответственно.

При поступлении II ФК ХСН установлен у 19 (25,7%) пациентов, III ФК — у 55 (74,3%).

Причиной ХСН у всех пациентов являлась ишемическая болезнь сердца (ИБС). 18 (24,3%) больных имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), среди которых из них 2 (2,7%) больных перенесли повторный

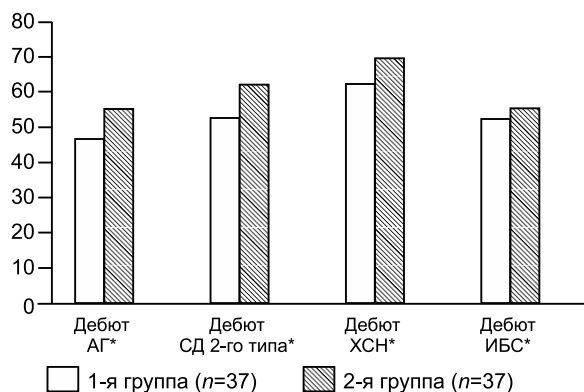


Рис. 1. Клиническая характеристика больных 1-й и 2-й групп.
* — $p < 0,05$

ИМ. Средний возраст больных с первым ИМ составил $64,6 \pm 11,4$ года. 15 (20,3%) пациентов имели дегенеративные пороки сердца. У 3 (4%) больных ранее была выполнена операция аортокоронарного и/или маммарно-коронарного шунтирования в связи с многососудистым поражением коронарного русла. У 41 (55,4%) пациента выявлялась фибрилляция предсердий, из них у 8 (10,8%) больных — пароксизмальная форма, у 34 (45,9%) — постоянная форма.

Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 7,2 дня. В исходе госпитализации у 22 (29,7%) больных отмечалось улучшение (переход на фоне лечения в более низкий ФК по NYHA), у 46 (62,2%) — состояние без изменений (оставался прежний ФК по NYHA); летальный исход имел место у 6 (8,1%) больных.

Через 6 мес. наблюдения у 33 (45,6%) больных наблюдалось улучшение, у 35 (48,6%) — ухудшение. Общая полугодовая смертность составила 14,9%.

Среди больных 1-й группы были 21 (56,8%) мужчины и 16 (43,2%) женщины, во 2-й группе — 15 (40,5%) мужчин и 22 (59,5%) женщины.

1-ю группу составили 8 (21,6%) пациентов младше 60 лет, 15 (40,5%) больных в возрасте от 60 до 80 лет и 14 больных (37,8%) старше 80 лет. Во 2-й группе большая часть пациентов также была в возрасте от 60 до 80 лет — 17 (45,9%) человек, старше 80 лет — 15 (40,5%) человек, младше 60 лет было 5 (13,5%) человек. Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) по данным анамнеза выполнялась у 2 (5,4%) больных 1-й группы и 1 (2,7%) больного 2-й группы. У пациентов 2-й группы чаще определялись дегенеративные пороки сердца (во 2-й группе у 86,5%, в 1-й группе у 73%), фибрилляция предсердий встречалась в обеих группах одинаково часто (во 2-й группе у 48,6%, в 1-й группе у 46,5%).

В 1-й группе ХСН клинически протекала тяжелее: ФК ХСН был выше (III ФК у 89,2% в 1-й группе и 75,7% во 2-й группе), в полтора раза чаще наблюдалась одышка в покое (у 21,6% в 1-й группе и 16,2% во 2-й группе), застойные явления в легких (у 54,1% в 1-й группе и 40,5% во 2-й группе), выраженный отек нижних

конечностей (у 78,4% в 1-й группе и 73% во 2-й группе), односторонний гидроторакс (у 30,6% в 1-й группе и 24,3% во 2-й группе), диффузный цианоз (у 18,9% в 1-й группе и 10,8% во 2-й группе).

У больных с МС дебют гипертонической болезни, сахарного диабета (СД) 2-го типа, ИБС, манифестация симптомов ХСН наступали раньше, чем в контрольной группе (рис. 1). Больные 1-й группы чаще страдали артериальной гипертензией, СД 2-го типа (рис. 2).

Самыми частыми вариантами МС были сочетания:

- АГ, пониженного уровня ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак (45,9%);
- АГ, пониженного уровня ЛПВП (13,5%);
- АГ, пониженного уровня ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак, повышенного уровня ЛПНП (8,1%).

В исходе госпитализации в 1-й группе больные чаще выписывались без существенного улучшения — 62,2% пациентов (во 2-й группе — 59,5%). Госпитальная летальность в 1-й группе составила 10,8% (4 пациента), во 2-й группе — 8,1% (3 пациента). Через 6 мес. наблюдения у 43,2% больных из 1-й группы и 40,5% пациентов из 2-й группы отмечалось клиническое ухудшение течения ХСН, нарастание ФК по NYHA. Летальность через 6 мес. наблюдения в 1-й группе составила 16,2% (6), во 2-й группе — 13,5% (5).

Уровень важнейшего маркера воспаления — СРБ — был повышен у 98% больных 1-й группы и 57% больных ХСН 2-й группы (в норме 0,0–5,0 мг/л). Средние показатели в 1-й группе составили $32,97 \pm 6,36$ мг/л. При этом у 15 из 37 больных уровень белка превышал референсные значения в 10 и более раз и достигал у от-

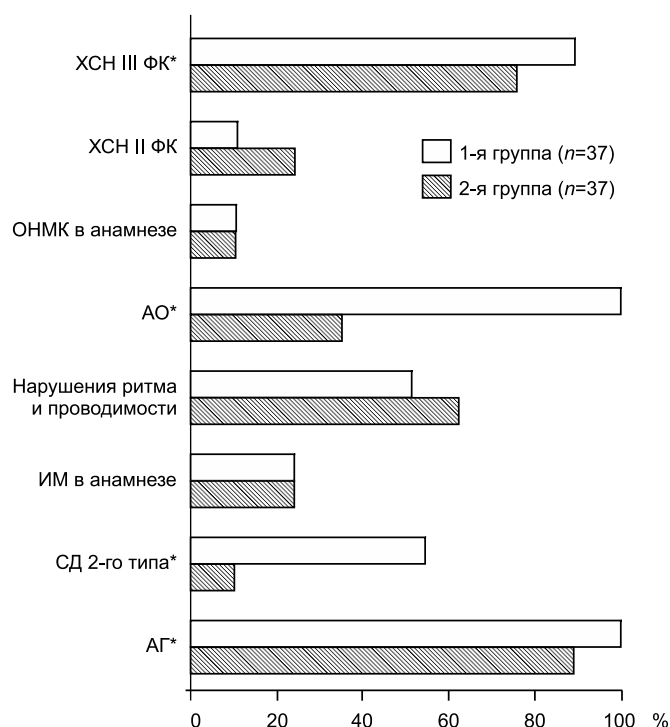


Рис. 2. Клиническая характеристика больных ХСН с МС (1-я группа) и без него (2-я группа). * — $p < 0,05$

дельных пациентов 73,1–87,9 мг/л (рис. 3). У больных со II ФК средний уровень СРБ составил $24,44 \pm 6,3$ мг/л, с III ФК — $29,28 \pm 4,11$ мг/л ($p > 0,05$).

Уровень лептина, являющегося маркером ожирения, фиброза и воспаления, был повышен у всех больных с ХСН и МС 1-й группы (в норме у мужчин 2,0–5,6 нг/мл, у женщин 3,7–11,1 нг/мл). У 30% больных ХСН показатели превышали референсные значения в десятки раз, в 11 наблюдениях они были выше 70 нг/мл, в 7 — более 100 нг/мл. В группе ХСН без МС у 15 из 37 больных уровень лептина не превышал референсных значений, большинство показателей находились в диапазоне от 10 до 30 нг/мл. Средний уровень маркера составил в 1-й группе $69,46 \pm 13,84$ нг/мл, во 2-й группе — $23,44 \pm 13,84$ нг/мл ($p < 0,01$). В целом у больных с III ФК показатели лептина почти в два раза превышали таковые у пациентов со II ФК ($52,84 \pm 10,24$ нг/мл и $27,96 \pm 6,19$ нг/мл соответственно).

Анализ результатов определения уровня адипонектина выявил существенные различия в группах больных ХСН (в норме у мужчин 1,7–13,3 мкг/мл, у женщин 1,0–25,4 мкг/мл). У пациентов 1-й группы он составил $12,96 \pm 1,33$ мкг/мл, 2-й группы — $20,64 \pm 1,44$ мкг/мл, разница оказалась статистически достоверной ($p < 0,001$). Непараметрические методы статистики подтвердили наличие достоверности различий показателей у женщин и мужчин с более низкими показателями адипонектина у последних ($p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между показателями адипонектина и СРБ ($r = -0,389$, $p < 0,05$), адипонектина и лептина ($r = -0,444$, $p < 0,001$), адипонектина и NTproBNP ($r = -0,379$, $p < 0,05$). Более низкие показатели адипонектина ассоциировались с выраженным АО и увеличенной ТЭЖ (> 5 мм).

В группе МС и ХСН уровень вчТр превышал референсные значения у всех больных, средние показатели составили $0,0286 \pm 0,00324$ нг/мл. Более высокие

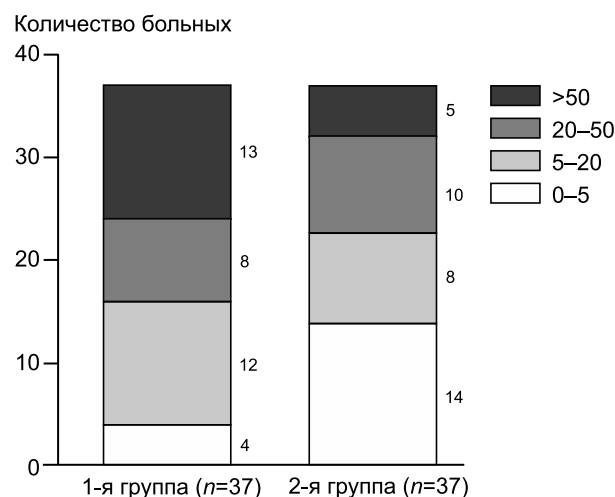


Рис. 3. Распределение больных 1-й и 2-й групп в зависимости от уровня СРБ

показатели определялись у больных с III ФК ХСН ($0,0311 \pm 0,007$ нг/мл, с II ФК — $0,0178 \pm 0,004$ нг/мл, $p < 0,001$). Во 2-й группе повышенные показатели вчТр определялись у 31 из 37 больных, средние значения составили $0,0162 \pm 0,008$ нг/мл. У больных с ХСН III ФК показатели превышали уровень II ФК, однако достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь уровня вчТр с рядом клинических факторов (возраст, ранний дебют ИБС, СД 2-го типа, ФК ХСН).

По данным эхокардиографического исследования у больных обеих групп отмечалась дилатация левых отделов сердца. У пациентов 1-й группы выявлена более выраженная дилатация правого желудочка. Показатели, характеризующие гипертрофию миокарда ЛЖ, в 1-й группе достоверно превышали таковые во 2-й группе обследованных (табл. 1).

Таблица 1

Эхокардиографические показатели в 1-й и 2-й группах ($M \pm m$)

Показатель	Все (n=74)	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=37)
Правый желудочек, мм	$29,9 \pm 8,3$	$32,6 \pm 9,3^*$	$27,8 \pm 6,7^*$
Аорта, мм	$34,9 \pm 3,2$	$35,7 \pm 3,6$	$34,5 \pm 2,8$
Левое предсердие (длина), мм	$46,5 \pm 8,2$	$50,1 \pm 10,3^*$	$47,3 \pm 5,9^*$
Левое предсердие (ширина), мм	$50,2 \pm 8,8$	$51,8 \pm 11,3^*$	$48,9 \pm 5,7^*$
Конечный диастолический объем, мл	$146,4 \pm 70,1$	$151,9 \pm 75,7$	$142,5 \pm 67,3$
Конечный систолический объем, мл	$90,4 \pm 69,8$	$94,2 \pm 63,8$	$84,4 \pm 81,9$
Конечный диастолический размер, мм	$54,7 \pm 9,1$	$55,4 \pm 8,8$	$53,8 \pm 9,7$
ЛЖ, мм	$52 \pm 13,9$	$53,8 \pm 16,9$	$50,9 \pm 12,3$
Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), г	$279,2 \pm 113,3$	$356,3 \pm 115,1^*$	$240,2 \pm 52,9^*$
Межжелудочковая перегородка, мм	$13,4 \pm 2,8$	$14,6 \pm 3,3^*$	$12,2 \pm 2,3^*$
Задняя стенка ЛЖ, мм	$11,9 \pm 2,5$	$12,9 \pm 2,9^*$	$10,8 \pm 2,2^*$
ФВ ЛЖ, %	$46,8 \pm 12,5$	$47,9 \pm 13$	$45,8 \pm 12,2$
Легочная гипертензия, мм рт. ст.	$52,2 \pm 17,7$	$53,4 \pm 18,4$	$50,7 \pm 17,2$
ТЭЖ, мм	$5,19 \pm 1,3$	$6,48 \pm 0,41^{**}$	$4,29 \pm 0,94^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

У больных с МС и ХСН установлены прямые корреляционные связи уровня лептина с уровнем СРБ ($r=0,37$, $p<0,001$), вчТр ($r=0,279$, $p<0,05$), NTproBNP ($r=0,315$, $p<0,05$), ТЭЖ ($r=0,546$, $p<0,05$), ММ ЛЖ ($r=0,68$, $p<0,05$) и обратные—с уровнем адипонектина ($r=-0,444$, $p<0,001$), ФВ ЛЖ ($r=-0,239$, $p<0,05$); прямые корреляционные связи уровня СРБ с уровнем вчТр ($r=0,486$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,501$, $p<0,05$), ЛПНП ($r=0,452$, $p<0,05$), толщиной МЖП ($r=0,423$, $p<0,05$), ЗСЛЖ ($r=0,543$, $p<0,005$) и обратная—с показателем ФВ ЛЖ ($r=-0,412$, $p<0,05$); обратная корреляционная связь адипонектина с NTproBNP ($r=-0,379$, $p<0,05$).

Обсуждение

ХСН является важнейшей медико-социальной проблемой. Рост заболеваемости ХСН в значительной мере обусловлен рядом факторов риска, входящих в понятие МС.

Висцерально-абдоминальный тип ожирения является основным критерием диагностики МС, так как висцеральный жир — это гормонально активная жировая ткань, количество жира в которой может достигать 85%. Биологически активные компоненты, продуцируемые висцеральными адипоцитами (лептин, адипонектин), способны оказывать многофакторное влияние. Их дисбаланс и воспалительные реакции могут способствовать сердечно-сосудистому ремоделированию.

В ходе настоящего исследования проведено сравнение двух групп пациентов с ХСН, сопоставимых по возрасту и полу, с признаками МС (1-я группа, $n=37$) и без МС (2-я группа, $n=37$). При поступлении оценивали клинические проявления тяжести течения ХСН, определяли уровни биологических маркеров воспаления (вчСРБ), метаболических нарушений (лептин, адипонектин), повреждения миокарда (вчТр, NT-proBNP) и морфофункциональные показатели миокарда по данным ЭхоКГ (признаки гипертрофии миокарда, размеры камер сердца, систолическая функция ЛЖ); оценивали ТЭЖ. В последующем клиническое течение ХСН у исследуемых больных отслеживали в течение 6 мес.

Самыми частыми вариантами МС были сочетание АГ, пониженного уровня ЛПВП, повышенного уровня гликемии натощак (17 человек, 45,9%), что соответствует данным ряда исследований [9, 10].

В 1-й группе ХСН клинически протекала тяжелее: ФК ХСН был выше (III ФК у 89,2% в 1-й группе и 75,7% во 2-й группе), в полтора раза чаще наблюдалась одышка в покое (у 21,6% в 1-й группе и 16,2% во 2-й группе), выраженный отек нижних конечностей (у 78,4% в 1-й группе и 73% во 2-й группе), односторонний гидроторакс (у 30,6% в 1-й группе и 24,3% во 2-й группе), выраженный диффузный цианоз (у 18,9% в 1-й группе и 10,8% во 2-й группе). Через 6 мес. наблюдения у 43,2% больных 1-й группы и 40,5% больных 2-й группы отмечалось клиническое ухудшение течения ХСН, нарастание ФК ХСН. Таким образом, отмечается клинически

более тяжелое течение ХСН у больных с МС, что характеризуется более высоким ФК ХСН, большей частотой отеков, худшими показателями теста с шестиминутной ходьбой. Полученные данные не противоречат результатам других исследований [11].

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) диагностировали у 4 пациентов 1-й группы и 4 пациентов 2-й группы; при этом вероятной причиной ОНМК у больных 1-й группы была АГ (у 1 из 4 больных определялась фибрилляция предсердий, во 2-й группе фибрилляция предсердий выявлена у 3 из 4 больных).

В ходе нашего исследования госпитальная летальность в группе ХСН и МС составила 10,8%, в группе ХСН без МС — 8,1%. Летальность через 6 мес. наблюдения в 1-й группе составила 16,2%, во 2-й — 13,5%. По данным мировой литературы, при наблюдении большого количества больных с ХСН и МС смертность возрастает минимум на 10% по сравнению с пациентами без МС [11].

Уровень СРБ был повышен у 98% больных ХСН и МС (1-я группа) и 57% больных ХСН (2-я группа) (в норме 0,0–5,0 мг/л). Средние показатели в 1-й группе составили $32,97 \pm 6,36$ мг/л. При этом у 15 из 37 больных уровень белка превышал референсные значения в 10 и более раз и достигал у отдельных пациентов 73,1–87,9 мг/л. У больных ХСН II ФК средний уровень СРБ составил $24,44 \pm 6,3$ мг/л, ХСН III ФК — $29,28 \pm 4,11$ мг/л ($p>0,05$). СРБ играет ключевую роль в атерогенезе и атеротромбозе, является информативным предиктором сердечно-сосудистых событий. Повышение уровня вчСРБ является ключевым патогенетическим центральным компонентом воспалительного процесса, определяющим изменения, приводящие к эндотелиальной дисфункции, тромбообразованию, ИР, нарушению функции лептина, адипонектина и цитокинов [20]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что СРБ достоверно связан с тяжестью течения и исходом ХСН [13, 14].

Лептин является одним из важнейших провоспалительных адипокинов, вырабатываемых жировой тканью. Уровень лептина был повышен у всех больных ХСН и МС 1-й группы и достоверно превышал таковой у больных без МС 2-й группы (средний уровень в 1-й группе — $69,46 \pm 13,84$ нг/мл, во 2-й группе — $23,44 \pm 13,84$ нг/мл, $p<0,01$). Данные многочисленных исследований подтверждают наличие гиперлептинемии при АО, СД 2-го типа, МС (в сочетании с гипертрофией левого желудочка) и ХСН [12, 13]. У больных ХСН III ФК показатели лептина почти в 2 раза превышали таковые у пациентов с ХСН II ФК ($52,84 \pm 10,24$ нг/мл и $27,96 \pm 6,19$ нг/мл соответственно), что позволяет считать высокий уровень лептина маркером тяжелого течения ХСН.

В многочисленных экспериментальных исследованиях доказан провоспалительный, профибротический эффекты лептина; он участвует в активации

β -окисления свободных ЖК, снижает синтез и секрецию инсулина, активирует высвобождение воспалительных цитокинов. На фоне хронического воспаления у больных с МС 1-й группы отмечается апоптоз, который в свою очередь способствует развитию фиброза в сосудистой стенке и миокарде [12].

Среди секретируемых жировой тканью биологически активных молекул одной из важнейших является адипонектин. Анализ результатов определения адипонектина выявил существенные различия в группах больных ХСН. У пациентов 1-й группы он был снижен и составил $12,96 \pm 1,33$ мкг/мл, у больных 2-й группы — $20,64 \pm 1,44$ мкг/мл, разница оказалась статистически достоверной ($p < 0,001$). Известно, что АО [14], СД 2-го типа, дислипидемия [15] и АГ [16] сопровождаются снижением уровня адипонектина. В то же время ряд авторов не нашли изменения уровня адипонектина у больных МС [21]. Известно, что полипептид адипонектин имеет антиатерогенный, противовоспалительный и антидиабетический эффекты [22, 23]. Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем адипонектина и уровнем ТГ и положительная — между уровнем адипонектина и уровнем ЛПВП у больных с АО [24]. Нами выявлена обратная корреляционная связь между уровнем адипонектина и уровнем СРБ ($r = -0,389$, $p < 0,05$) и положительная — между уровнем адипонектина и уровнем ЛПВП. Н. Won и соавт. [2] установили, что снижение уровня адипонектина коррелирует с повышенным уровнем СРБ и связано с уменьшением противовоспалительного эффекта протективного адипокина. Очевидно, при сочетании МС и ХСН эти изменения могут способствовать прогрессирующему ремоделированию миокарда.

При ожирении, особенно абдоминальной его форме, гормоны жировой ткани — адипокины — выступают в качестве важных регуляторов энергетического обмена и, в частности, энергетических субстратов в клетках сердца. Описана особая форма поражения сердца при ожирении — «липотоксическая кардиомиопатия». В цитоплазме кардиомиоцитов у животных выявлены отложение капель жира и гибель клеток. При биопсии миокарда желудочков у пациентов с ожирением и СД 2-го типа удалось выявить увеличение количества клеток, погибших путем апоптоза [25].

На нашем материале в группе МС и ХСН в 1-й группе уровень вЧТр превышал референсные значения у всех больных, во 2-й группе повышенные показатели вЧТр определялись у 84% больных. Повышение уровня вЧТр, по данным литературы, наблюдается практически у всех больных ХСН [25]. Наиболее высокие показатели определялись у больных 1-й группы с ХСН III ФК ($0,0311 \pm 0,007$ нг/мл, у больных ХСН II ФК — $0,0178 \pm 0,004$ нг/мл, $p < 0,001$). Установлена прямая корреляционная связь уровня вЧТр с рядом клинических факторов (возраст, ранний дебют ИБС, СД 2-го типа, ФК ХСН). Метаанализ 16 исследований показал,

что у пациентов с ХСН повышенные показатели вЧТр связаны с высоким риском смерти и больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8, 17].

Прогрессирование ХСН сопровождается интенсификацией процессов кардиоваскулярного ремоделирования, гипертрофией и апоптозом кардиомиоцитов, что может оказывать индуцирующее влияние на активную секрецию и высвобождение трП при нарушении структуры кардиомиоцитов при некоронарогенном поражении миокарда [26]. Уровень вЧТр 1-й группы коррелирует с уровнем СРБ, лептина и NT-proBNP, что подтверждено в ряде клинических исследований [27, 28].

При ожирении происходит структурная и функциональная перестройка сердца с развитием эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка. У больных с МС при сочетании ожирения АО и АГ в 2 раза чаще формируется концентрический тип гипертрофии левого желудочка [29]. При этом определенный вклад вносит и повышенная нагрузка объемом, и увеличение вязкости крови [30]. Показатели, характеризующие гипертрофию миокарда ЛЖ, в 1-й группе достоверно превышали таковые во 2-й группе обследованных. У больных МС отмечались большие масса миокарда, диаметр ЛЖ, гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) [18]. У пациентов 1-й группы выявлена более выраженная дилатация правого желудочка, что можно связать с развитием легочной гипертензии у больных с ожирением при МС. Патологические изменения связаны с возможным развитием синдрома ночного апноэ, что приводит к нарастанию давления в легочной артерии, гипертрофии и дилатации правого желудочка и нарушению его функции.

При прогрессирующем ожирении гиперплазия и гипертрофия адипоцитов происходит во всех эктопических локальных жировых депо, в том числе в эпикардальном. Эпикардальная жировая ткань, находясь в непосредственной близости от миокарда, оказывает на него влияние через систему цитокинов и пептидов [30]. У больных 1-й группы установлены прямые корреляционные связи уровня лептина с ТЭЖ ($r = 0,546$, $p < 0,05$) и ММ ЛЖ ($r = 0,68$, $p < 0,05$) и обратные — уровня лептина с ФВ ЛЖ ($r = -0,239$, $p < 0,05$). Висцеральное ожирение, в частности отложение эпикардального жира, является одним из основных факторов, приводящих к сердечно-сосудистому ремоделированию [19].

Заключение

Многофакторные эффекты компонентов, вырабатываемых жировой тканью у больных МС с развитием воспалительных и дисметаболических процессов, оказывают существенное влияние на клиническую картину ХСН, которая характеризуется более ранним развитием и тяжелым течением; морфофункциональные показатели миокарда со значительной гипертрофией миокарда желудочков, увеличением размера камер сердца, легочной гипертензией. При этом степень массы миокарда ЛЖ ассоциирована с ТЭЖ. У больных

с МС обнаружено повышение вЧТр, достоверно превышающего показатели у больных без МС. Установленные корреляционные связи свидетельствуют о важной роли воспаления, дисметаболических нарушений в повреждении миокарда, его ремоделировании и прогрессировании ХСН у этой категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF in collaboration with the HF European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2012;33(14):1787–47.
- Won H., Kang S.-M., Shin M.J. et al. Plasma Adiponectin Concentration and Its Association with Metabolic Syndrome in Patients with Heart Failure. *Yonsei Med. J.* 2012;53:91–8.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2003;4(3):116–20.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Корнеева О.Н. *Клинические варианты метаболического синдрома*. М.: Медицинское информационное агентство, 2012:36–59, 65–8.
- Fukuta H., Ohte N., Wakami K. et al. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2011;108:1081–5.
- Кочегура Т.Н., Макаревич П.И., Овчинников А.Г., Жигунова Л.В. Циркулирующие факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2013;14:191–9.
- Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В. и соавт. Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение тропониновых тестов при сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2015;16 (4):254–60.
- Tang Z.H., Wang L., Zeng F., Zhang K. Association and predictive value analysis for metabolic syndrome on systolic and diastolic heart failure in high-risk patients. *BMC Cardiovascular Disorder*. 2014;14:30.
- Tadaki S., Sakata Y., Miura Y. et al. Prognostic Impacts of Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ. J.* 2016;80:677–88.
- Tamariz L., Hassan B., Palacio A. et al. Metabolic Syndrome increases Mortality in Heart Failure. *Clin. Cardiol.* 2009;32:327–31.
- Ketelslegers J., Zannad F., Vincent J., Mukherje R., Rousseau M. Effect of neurohormons, cytokines and collagen markers on the risk of all-cause mortality: results from the ephesus trial. *Eur. Heart J.* 2006; 26:439.
- Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П. Фиброз у пациентов с метаболическим синдромом. *Российские медицинские вестн.* 2014;4:25–40.
- Кочегура Т.Н., Макаревич П.И., Овчинников А.Г., Жигунова Л.В. Циркулирующие факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2013;14:191–9.
- Федорова М.М. Влияние снижения массы тела на концентрацию адипонектина у больных ожирением и СД 2 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;8:10–11.
- Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decrease of plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002;87:2764–9.
- Huang K., Chen C., Chuang L. et al. Plasma adiponectin levels and blood pressures in nondiabetic adolescent females. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003;88:4130–4.
- Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart*. 2012;98(24):1778–86.
- Адамян К.Г., Тунян Л.Г., Чилингарян А.Л., Тумасян Л.Р. Предикторы перехода доклинической диастолической дисфункции левого желудочка в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2017;2:23–9.
- Eroglu S., Sade L.E., Yildirim A. et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;19:211–7.
- Вельков В.В. *С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики*. Пушчино: ЗАО «Диакон», 2010.
- Вирсаладзе Д.К., Чарквиани Н.А., Адамян Н. и др. Уровни адипонектина и лептина в крови при менопаузальном метаболическом синдроме. *Медицинские новости Грузии*. 2006;134(5):64–7.
- Han S., Quon M., Kim J. et al. Adiponectin and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Card.* 2007;49(5):531–8.
- Guerre-Millo M. Adiponectin: An update. *Diabetes Metab.* 2008;34: 12–8.
- Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(3):309–13.
- Barouch L.A., Gao D., Chen L. et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreases survival in murine models obesity. *Circ. Res.* 2006;98:119–24.
- Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R. et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108:833–8.
- Korff S., Katus N.A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*. 2006;92:983–93.
- Parmacek M.S., Solaro R.J. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog. Cardiovascular. Dis.* 2004;47:159–76.
- Вебер В.Р., Рубанова М.П., Копина М.П. и др. Влияние абдоминального ожирения на структурно-функциональные изменения сердца и возможность их медикаментозной коррекции у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;4:28–31.
- Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Авзалова Ф.Р., Максимов Н.И. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:40–6.
- Шенкова Н.Н., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. и др. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:54–60.

REFERENCES

- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF in collaboration with the HF European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2012;33(14):1787–47.
- Won H., Kang S.-M., Shin M.J. et al. Plasma Adiponectin Concentration and Its Association with Metabolic Syndrome in Patients with Heart Failure. *Yonsei Med. J.* 2012;53:91–8.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The first results of a national epidemiological study — an epidemiological examination of patients with heart failure in real clinical practice. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2003;(3):116–20. (in Russian)
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T., Korneeva O.N. *Clinical variants of metabolic syndrome*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012:36–59, 65–68. (in Russian)
- Fukuta H., Ohte N., Wakami K. et al. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2011;108:1081–5.
- Kochegura T.N., Makarevich P.I., Ovchinnikov A.G., Zhigunova L.V. Circulating markers associated with metabolic disorders in patients with post-infarction heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013;14:191–9. (in Russian)
- Krikunova O.V., Vasyuk Yu.A., Viskov R.V. et al. Differential diagnostic and prognostic value of troponin tests in heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2015;16 (4):254–60. (in Russian)
- Tang Z.H., Wang L., Zeng F., Zhang K. Association and predictive value analysis for metabolic syndrome on systolic and diastolic heart failure in high-risk patients. *BMC Cardiovascular. Disorder*. 2014;14: 30.
- Tadaki S., Sakata Y., Miura Y. et al. Prognostic impacts of meta-

- bolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2016;80:677–88.
10. Tamariz L., Hassan B., Palacio A. et al. Metabolic Syndrome increases Mortality in Heart Failure. *Clin. Cardiol.* 2009;32:327–31.
 11. Ketelslegers J., Zannad F., Vincent J., Mukherje R., Rousseau M. Effect of neurohormones, cytokines and collagen markers on the risk of all-cause mortality: results from the ephesus trial. *Eur. Heart J.* 2006;26:439.
 12. Drapkina O.M., Deeva T.A., Volkova N.P. Fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2014;4:25–40. (in Russian)
 13. Kochegura T.N., Makarevich P.I., Ovchinnikov A.G., Zhigunova L.V. Circulating markers associated with metabolic disorders in patients with post-infarction heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013;14:191–9. (in Russian)
 14. Fedorova M.M. The effect of weight loss on adiponectin concentration in patients with obesity and type 2 diabetes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2009;8:10–11. (in Russian)
 15. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decrease of plasma adiponectin in concentrations in women with dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002;87:2764–9.
 16. Huang K., Chen C., Chuang L. et al. Plasma adiponectin levels and blood pressures in nondiabetic adolescent females. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003;88:4130–4.
 17. Nagarajan V., Hernandez A.V., Tang W.H. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart.* 2012;98(24):1778–86.
 18. Adamyan K.G., Tunyan L.G., Chilingaryan A.L., Tumasyan L.R. Predictors of the transition of preclinical diastolic dysfunction of left ventricle to heart failure with a preserved ejection fraction in patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya.* 2017;2:23–9. (in Russian)
 19. Eroglu S., Sade L.E., Yildirim A. et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;19: 211–7.
 20. Vel'kov V.V. *C-reactive protein: new opportunities for laboratory diagnosis.* Pushchino: ZAO «Diakon», 2010. (in Russian)
 21. Virsaladze D.K., Charkviani N.A., Adamiya N. et al. Blood levels of adiponectin and leptin in menopausal metabolic syndrome. *Med. Novosti Gruzii.* 2006;134(5):64–7. (in Russian)
 22. Han S., Quon M., Kim J. et al. Adiponectin and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Card.* 2007;49:5:531–8.
 23. Guerre-Millo M. Adiponectin: An update. *Diabetes Metab.* 2008;34: 12–8.
 24. Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, lipid and carbohydrate metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial'naya gipertenziya.* 2009;15(3):309–13. (in Russian)
 25. Barouch L.A., Gao D., Chen L. et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreases survival in murine models obesity. *Circ. Res.* 2006;98:119–24.
 26. Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R. et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003;108:833–8.
 27. Korff S., Katus N.A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart.* 2006;92:983–93.
 28. Parmacek M.S., Solaro R.J. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress Cardiovascular Dis.* 2004;47:159–76.
 29. Veber V.R., Rubanova M.P., Kopina M.P. et al. The effect of abdominal obesity on heart structural and functional changes and possibility of their medical correction in patients with arterial hypertension. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2008;4:28–31. (in Russian)
 30. Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Makarova V.R., Avzalova F.R., Maksimov N.I. Heart remodeling in patients with overweight and obesity with comorbid cardiac pathology. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2017;4:40–6. (in Russian)
 31. Shenkova N.N., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A. et al. Prediction of the risk of subclinical atherosclerosis of brachiocephalic arteries in obese women. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2017;4: 54–60. (in Russian)

Кобылянский В.И.¹, Поварова О.Ю.², Союстова Е.А.²

ИССЛЕДОВАНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» России, 115682, Москва, Россия

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» России, 115682, Москва, Россия

Исследовалось состояние углеводного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с помощью глюкозотолерантного теста (ГТТ) и оценивались возможности использования данного теста для совершенствования диагностики нарушений углеводного обмена (НУО). Установлено, что у больных ХОБЛ при исключении факторов риска, перечень которых установлен рекомендациями ВОЗ и Международной диабетической федерацией (IDF), ГТТ выявляет НУО существенно чаще, чем при оценке глюкозы плазмы крови натощак, что подтверждает ранее выдвинутую авторами настоящей работы гипотезу о значительной роли ХОБЛ в патогенезе НУО и, в частности, сахарного диабета (СД) 2-го типа. Это указывает на целесообразность отнесения ХОБЛ в группу риска по СД 2-го типа, а, следовательно, и выполнения у данного контингента пациентов ГТТ. При этом ГТТ является простым и достаточно информативным методом диагностики НУО и может быть использован в качестве скринингового у больных ХОБЛ независимо от уровня глюкозы в крови натощак. Также установлено, что распространенность нарушения толерантности к глюкозе значительно реже имеет место в западной Европе, чем в Восточной, к значениям в которой приближаются полученные нами данные.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; глюкозотолерантный тест; нарушения углеводного обмена; сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Кобылянский В.И., Поварова О.Ю., Союстова Е.А. Исследование углеводного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):37–42. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-37-42>

Для корреспонденции: Кобылянский Вячеслав Иванович — д-р мед. наук, профессор образовательного центра НИИ пульмонологии; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Kobylyansky V.I.¹, Povarova O.Yu.², Soustova E.A.²

STUDY OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

²Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Biomedical Agency of Russia, 115682, Moscow, Russia

We studied the carbohydrate metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using glucose tolerance test (GTT) and were evaluated using this test to improve diagnosis of carbohydrate metabolism disorders (CMDs). Found that COPD patients with the exception of the risk factors listed in recommendations of who and the International diabetes Federation (IDF), GTT identifies NDU significantly more often than in the assessment of glucose of blood plasma on an empty stomach, this confirms the hypothesis put forward earlier by the authors of this work about the significant role of COPD in the pathogenesis of CMDs and in particular type 2 diabetes mellitus (DM2). This indicates the appropriateness of assigning COPD to the risk group for DM2, and, consequently, performing GTT in this cohort of patients. At the same time, GTT is a simple and fairly informative method of diagnosing CMDs and can be used as a screening method regardless of the fasting blood glucose level. It was also found that the prevalence of glucose tolerance disorders is much less common in Western Europe than in Eastern Europe, which is close to the values of our data.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; glucose tolerance test; carbohydrate metabolism disorders; type 2 diabetes mellitus.

For citation: Kobylyansky V.I., Povarova O.Yu., Soustova E.A. Study of carbohydrate metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):37–42. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-37-42>

For correspondence: Vyacheslav I. Kobylyansky — MD, PhD, DSc, professor of the educational center of the research Institute of Pulmonology; e-mail: kobylyansky@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about the authors

Kobylyansky V.I., orcid.org/0000-0002-1523-9669

Received 07.09.19
Accepted 26.11.19

Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь распространенным тяжелым заболеванием, сопровождается разными патологическими системными эффектами, касающимися других

органов и систем, часто протекает в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НУО), включая сахарный диабет (СД) 2-го типа. Многоцентровые исследования эпидемиологической направленности,

проведенные нами ранее на двух когортах больных, включавших пациентов с обструктивной бронхолегочной патологией (ХОБЛ и бронхиальная астма) и сахарным диабетом (общей численностью 616 и 700 человек соответственно), раскрывают причинно-следственную связь в аспекте ХОБЛ — СД 2-го типа и указывают на то, что наличие ХОБЛ существенно повышает риск развития СД 2-го типа [1]. При этом подобная связь не прослеживается при бронхиальной астме и не может быть оценена относительно СД 1-го типа, учитывая, что он развивается, как правило, до 13 лет, тогда как для ХОБЛ характерно развитие после 40 лет. Это мы рассценили как свидетельство о потенциальной целесообразности рассмотрения ХОБЛ в качестве фактора риска НУО, включая СД 2-го типа, и необходимости изучения этиопатогенетических механизмов, участвующих в этом, а также перспективности разработки скринингового подхода для целенаправленного выявления НУО у этого контингента больных. Однако такие исследовательские аспекты отсутствуют в отечественной литературе и частично отражены лишь в единичных работах зарубежных авторов.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Международной диабетической федерации (IDF), информативным методом, позволяющим выявлять латентные НУО и потому составляющим подобную определенную перспективу для такого диагностического подхода, является глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением глюкозы в крови на фоне сахарной нагрузки, возможности применения которого у больных ХОБЛ в этом аспекте никем не рассматривались.

Цель работы — исследовать состояние углеводного обмена у больных ХОБЛ с помощью ГТТ и оценить перспективность его использования для диагностики НУО; провести метаанализ данных ГТТ, осуществленного в странах Восточной и Западной Европы.

Материал и методы

Для исследования методом случайной выборки была сформирована группа больных ХОБЛ, состоящая из 31 больного (в возрасте от 42 лет до 61 года, средний возраст $56,3 \pm 5$ лет) ХОБЛ с нормальными показателями уровня глюкозы в плазме крови натощак, у которых по их информированному согласию был осуществлен стандартный ГТТ. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании современного клинического определения и международных диагностических критериев, включая доказательства не полностью обратимой обструкции воздушного потока [2]. Из рассматриваемой серии наблюдений были исключены пациенты, у которых диагноз ХОБЛ был поставлен в возрасте до 35 лет, и пациенты старше 61 года. При этом исходили из того, что ХОБЛ редко диагностируется в возрасте до 35 лет, когда наличие не полностью обратимой обструкции может иметь место при генетически детерминированной бронхолегочной патологии, устанавливаемой, как правило, в детском возрасте (до 13 лет). Возраст стар-

ше 61 года рассматривался как фактор риска развития СД 2-го типа, учитывая повышение частоты последнего в этом возрасте. Из исследования также исключались пациенты с другими факторами риска развития СД 2-го типа: пациенты с выявленными ранее НУО; пациенты, получающие системные глюкокортикостероиды и большие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; пациенты с ожирением. Имеются данные о том, что терапия кортикостероидами повышает риск развития СД 2-го типа при ХОБЛ, но, скорее всего, это относится к системным стероидам [3]. Некоторые из наших пациентов периодически использовали незначительные дозы ингаляционных кортикостероидов, однако в течение как минимум двух дней до исследования они к ингаляторам не прибегали.

В большинстве стран диагностика НУО проводится на основании рекомендаций ВОЗ 1999 г. [4]. В соответствии с последними оценивают уровень глюкозы натощак и в зависимости от того или иного диапазона, в котором находятся полученные показатели, выявляют нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенную гликемию натощак (НГН) и СД 2-го типа. Такой же тактики придерживается IDF. Для выявления скрыто протекающей гипергликемии по показаниям проводят ГТТ. При этом подчеркивается, что ГТТ не является рутинным методом и рекомендуется лицам с уровнем глюкозы в плазме крови натощак в пределах 6,1–6,9 ммоль/л, что соответствует НГН. Наряду с этим имеются указания о проведении этого теста у пациентов, подверженных факторам риска. К последним в клинической медицине относятся наличие СД 2-го типа у родственников, избыточная масса тела, масса тела при рождении более 4 кг, возраст старше 60 лет, гестационный диабет у женщин в анамнезе и др. В научной практике с этих позиций, в первую очередь, относят те случаи, когда апробируют лекарственные средства, которые могут влиять на углеводный обмен, включая бета-адреноблокаторы, гормональные препараты и др., особенно на фоне других факторов риска развития НУО, которые могут увеличивать или даже потенцировать побочный эффект [5]. В России, согласно отечественным рекомендациям, используются подходы, аналогичные указанным выше.

В нашем исследовании, учитывая его цели и особенности формирования группы исследования, ГТТ проводили при нормальных показателях глюкозы в плазме крови натощак (3,3–6,1 ммоль/л). В соответствии с критериями ВОЗ при уровне глюкозы в плазме крови от 8,9 до 12,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки (75 г глюкозы) ГТТ считали положительным и диагностировали НТГ, а при выявлении значений, превышающих эти показатели, диагностировали СД 2-го типа. При уровне глюкозы в плазме крови натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л и через 2 ч после соответствующей сахарной нагрузки в пределах 7,0–8,9 ммоль/л определялась НГН.

Контрольные величины формировались на основании результатов анализа популяционных данных,

метаанализа, проведенного по данным ГТТ, осуществленного в странах Восточной и Западной Европы в возрастном диапазоне от 20 до 70 лет за период, приближающийся к нашему исследованию (1996–2010 гг.). Для этого же использовались также результаты ГТТ, проведенного в настоящей работе в группе 25 лиц, включающей больных хроническим бронхитом (6 чел.), бронхиальной астмой (9 чел.) в фазе ремиссии и острой пневмонией в период реконвалесценции (10 чел.).

Анализ результатов исследования проводился с применением стандартной статистической обработки и оценки различий по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты эпидемиологических исследований по изучению возможной связи ХОБЛ и СД 2-го типа, которые были проведены нами ранее и упомянуты во введении, позволили выявить тесную корреляцию между этими заболеваниями и характеризовать ее [1]. Это легло в основу гипотезы о существенной роли ХОБЛ в патогенезе НУО и коморбидности.

Результаты настоящей работы, посвященной изучению гомеостаза глюкозы путем определения ее содержания в крови на фоне нагрузочной пробы, соответствовали результатам эпидемиологических исследований. Такие результаты, имеющие подобную однонаправленность, не встречают противоречий, учитывая значительную общность некоторых аспектов патогенеза этих заболеваний и их определенную причинно-следственную связь. К общности можно было бы отнести наличие факторов, имеющих место при ХОБЛ и СД 2-го типа, — воздействия продуктов курения табака, нарушений метаболических процессов, развития оксидативного стресса, возрастания уровня провоспалительных биологически активных веществ и др. [6–10]. При этом в плане причинно-следственной связи ХОБЛ выступает в качестве непосредственного фактора риска, вносящего значимый вклад в развитие СД, в отличие от сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и др., оказывающих больше косвенное влияние.

Метаанализ распространенности положительного ГТТ в разных странах Европы, проведенный на основании ряда работ [11–16] за период 2000–2018 гг., показал, что ее популяционные показатели составляли в среднем для Европы около 10,0% и существенно различались для Западной и Северной ее частей, с одной стороны, и Восточной и Южной ее частей, с другой, составляя соответственно 13,3% и 6,7% ($p < 0,001$), но были достаточно сопоставимы между странами внутри этих частей ($p > 0,05$). В России этот показатель, составляя 15,3%, был несколько выше значений, полученных для Восточной Европы ($p > 0,05$), и с высокой степенью достоверности отличался от значений для Западной Европы ($p < 0,001$), свидетельствуя о менее благоприятной эпидемиологической обстановке по СД 2-го типа

в нашей стране на период времени, соответствующий исследованию. Необходимо отметить, что распространенность СД 2-го типа у взрослого населения России оказалась выше, чем было зарегистрировано ранее, причем более чем у 50% пациентов СД 2-го типа был ранее не диагностирован, что предусматривает еще более значительный процент НТГ [17].

Распространенность НТГ в нашей контрольной группе составила 12,7%, что было несколько ниже популяционных данных для Восточной Европы ($p > 0,05$). Возможно, в определенной мере это объясняется, с одной стороны, исключением в ней ХОБЛ, могущей играть роль фактора риска развития НУО, а с другой, наоборот, наличием ХОБЛ в популяции, повышающим распространенность НТГ.

Путем использования ГТТ в исследуемой группе больных ХОБЛ по данным уровня глюкозы в крови в 22,55% случаев были выявлены НУО, включая НТГ (19,35%) и СД 2-го типа (3,3%), что было выше контрольных значений ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). Наряду с этим при использовании обычного подхода, предусматривающего исследование уровня глюкозы в крови только натощак, подобные нарушения отсутствовали, что и предусматривалось критериями отбора больных при формировании группы исследования ХОБЛ.

Этому соответствуют исследования и других авторов, свидетельствующие о том, что ГТТ является достаточно чувствительным и специфическим тестом для выявления латентно протекающего СД 2-го типа и связи НУО с факторами риска их развития [18].

При этом исследователями, занимающимися проблемой ранней диагностики НУО, было продемонстрировано, что, как правило, у больных, у которых тощаковый уровень глюкозы в крови превышал нормальные значения, составляя свыше 7,8 ммоль/л, ГТТ был положительным, превышая 11,1 ммоль/л, и лишь у немногих он оказывался ниже этих значений. Наряду с этим показано, что существенно менее, чем у половины больных СД 2-го типа, у которых имел место положительный ГТТ, уровень глюкозы натощак был более 7,8 ммоль/л. Выявление ранних НУО несомненно является принципиальным, так как уже НТГ, часто предшествующее СД 2-го типа, четко связанное с микрососудистыми нарушениями, например, с ретинопатией [19].

Таким образом, при измерении глюкозы у больных ХОБЛ только натощак без учета того, что это заболевание может являться фактором риска и требует проведения ГТТ, существенно снижаются возможности такого подхода и диагностики НУО. А наличие других факторов риска тем более обязывает использование ГТТ. Убедительным свидетельством этому и являются выше отраженные данные о том, что проведение ГТТ в группе больных ХОБЛ увеличивало число диагностируемых НУО, включая НТГ и СД 2-го типа на 22,55%. При этом подобный подход четко сопряжен с технико-экономическим эффектом, учитывая его простоту в использо-

вании наряду с достаточно высокой эффективностью и недороговизной, определяющих его скрининговый характер.

НТГ является важным звеном в патогенезе СД и, соответственно, используется для его прогноза [19, 20]. Установлено, что ежегодно у 10% и более пациентов НТГ переходит в СД, за 5 лет — у 20–30%, а при сочетании НТГ с гипергликемией натощак — у 65%. Комбинация НТГ с другими факторами риска, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, абдоминальное ожирение и микроальбуминурию, повышает риск развития СД 2-го типа [21]. В основе НТГ лежит феномен инсулинорезистентности (ИР) [22], которую определяют как состояние, сопровождающееся уменьшением поглощения глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентность клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. На это указывают данные о высокой встречаемости ИР при НТГ (42% у женщин и 64% у мужчин) и СД 2-го типа (78% у женщин и 87% у мужчин) наряду с тем, что при нормальной толерантности к глюкозе ИР найдена лишь у 10% женщин и 15% мужчин [23]. В этих случаях компенсаторная гиперинсулинемия приводит к декомпенсации функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и в последующем к гипоинсулинемии, что проявляется клиническими признаками СД. Названные выше факторы риска влияют на чувствительность тканей к инсулину и способствуют развитию ИР, которая, как установлено, является независимым фактором риска развития СД 2-го типа и появляется значительно раньше клинических проявлений диабета [23]. Поэтому диагностика НТГ, являющегося следствием ИР, представляет собой приоритетную проблему.

Установлено, что НУО, в том числе и СД 2-го типа, могут протекать латентно более 10 лет и часто остаются нераспознанными, поскольку гипергликемия не настолько выражена, чтобы проявились клинические признаки заболевания, что четко проиллюстрировано на рисунке [24, 25]. Как видно на рисунке, именно этот период является наиболее важным в диагностическом плане, но наименее изученным и наиболее трудным для исследования и фиксации патологических изменений. Уже в течение этого периода начинают развиваться и проявляться такие грозные осложнения, как макро- и микроангиопатия, приводящие соответственно к атеросклерозу периферических артерий, инсульту, инфаркту миокарда и к ретинопатии и нефропатии, а также нейропатии, которая включает многообразные повреждения периферической

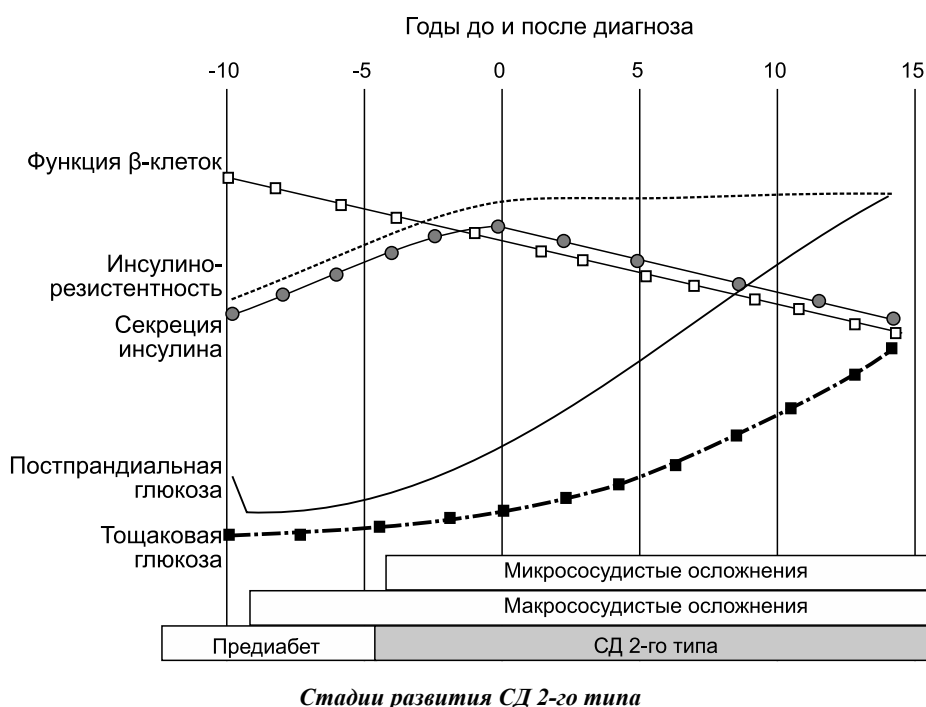
и автономной нервной системы, обусловленные чаще метаболическими нарушениями и гораздо реже — микроангиопатией. Так, например, по данным обширных эпидемиологических исследований, проведенных зарубежными авторами, на момент постановки диагноза примерно у 10% охваченных исследованием пациентов уже имела место нефропатия, у 20% — ретинопатия [26].

Возможность длительного латентного течения НУО в определенной мере может указывать на первичность ИР. Исходя из того, что СД 2-го типа представляет собой мультифакториальное заболевание, можно предположить, что ведущей генетической компонентой его развития является предрасположенность к ИР, которая под влиянием различных экзогенных факторов в значительной степени способствует формированию СД 2-го типа.

Поэтому поиск факторов риска НУО и их сочетаний, обусловленных тем или иным патологическим состоянием, выделение новых групп риска представляются весьма важным направлением, так как это обеспечивает целенаправленное и своевременное проведение диагностики и наиболее эффективную коррекцию НУО. При этом последняя на данном этапе может ограничиться лишь соблюдением определенной диеты и повышением физической активности, принося при этом огромный экономический эффект государству.

Полученные в настоящей работе данные подтвердили нашу гипотезу, основанную на результатах предшествующих клинко-эпидемиологических исследований [27], согласно которой ХОБЛ является фактором риска развития СД 2-го типа, и продемонстрировали возможность использования ГТТ с целью ранней диагностики НУО, в частности НТГ, у данного контингента больных.

Проведение ГТТ имеет важное значение не только для диагностики НТГ и СД 2-го типа, но и в аспекте



профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая, что у лиц, имеющих НТГ по данным ГТТ, отмечен повышенный риск их развития [28].

В соответствии с консенсусом, принятым IDF и Американской диабетической ассоциацией, с целью экономии средств ГТТ как скрининговый осуществляют только у лиц с НГН (при уровне глюкозы в плазме крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л), и не учитываются все рассмотренные факторы, имеющие место при ХОБЛ и указывающие на целесообразность проведения ГТТ у данного контингента больных вне зависимости от уровня тощакового сахара крови [18, 29]. Однако в этом случае исключается диагностика латентно протекающих НУО, включая СД 2-го типа, о чем убедительно свидетельствуют результаты настоящего исследования и их обсуждение. При этом уменьшается диагностическая ценность ГТТ, а также возможности поиска и оценки потенциальных факторов риска развития СД 2-го типа. Такой же точки зрения придерживаются и другие исследователи, проанализировавшие чувствительность и специфичность различных моделей скрининга при оценке распространенности НТГ, СД 2-го типа и НГН и высказавшие мнение о пользе более широкого использования ГТТ [18, 29]. При этом, совершенно очевидно, что уровень достигаемой экономии не только соотносится с затратами на проведение ГТТ и получаемой с его помощью информацией, потенциальными возможностями ее использования с диагностической и лечебной целями, но и не сравнимо превышает их.

Выводы

1. При ХОБЛ существенно повышена распространенность НУО, что определяет целесообразность расценивать ее как фактор риска развития НУО.

2. По данным метаанализа, проведенного по результатам ГТТ, НУО имеют место значительно реже в Западной, чем в Восточной Европе; полученные в настоящей работе показатели распространенности НУО у больных ХОБЛ приближаются к восточноевропейским.

3. ГТТ с определением уровня глюкозы в плазме крови является простым и достаточно информативным методом диагностики НУО, повышающим ее точность у больных ХОБЛ, и может быть использован как скрининговый у данного контингента больных независимо от уровня глюкозы в плазме крови натощак.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связей между хронической обструктивной патологией легких и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2009;2:140–43.
2. *Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic*

- obstructive pulmonary disease*. Workshop report (The 2006 report. is available on www.goldcopd.com. (see also UPDATED 2007) (Report 2019). <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>).
3. Тугуд Дж. Х. Побочные эффекты терапии ингаляционными стероидами при астме. *Сибирский медицинский журнал*. 1996;7(2):34–9.
4. *World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой. Вып. 6-й. Сахарный диабет. 2013;5–118.
6. Porter M.H., Cutchins A., Fine J.B., Bai Y., DiGirolamo M. Effects of TNF-alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J. Lab. Clin. Med.* 2002;139(3):140–6.
7. Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo A. et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003;27(4):443–9.
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–80.
9. Rahman I., Morrison D., Donaldson K., Mac Nee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;54(4 (Pt 1)):1055–60.
10. MacNee W., Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends. Mol. Med.* 2001;7(2):55–62.
11. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–81.
12. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti K.G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet. Med.* 2002;19(9):708–23.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab. Care*. 2010;33(Suppl 1):S62–69.
14. Stroup D., Berlin J.A., Morton S.A. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology A proposal for reporting. *J. Am. Med. Assoc.* 2000;283(15):2008–12.
15. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.
16. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A. et al. Prevalence of the glucose metabolism disturbances in screening of adult inhabitants of Krakow. *Przegl. Lek.* 2006; 63(9):728–32.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследования NATION). *Сахарный диабет*. 2016;2:104–12.
18. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Восемь моделей скрининга на нарушения углеводного обмена. *Проблемы эндокринологии*. 2008;54(6): 3–7.
19. Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*. 1993;16(4):642–652.
20. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989;149(7):1514–20.
21. *World health organization: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva. 1999.
22. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
23. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология*. 1998;6:71–81.
24. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A. et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15:815–9.
25. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim. Care*. 1999; 26(4):771–89.
26. Ballard D.J., Humphrey L.L., Melton J. et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes*. 1988;37(4):405–12.
27. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. и др. *Связь хронических воспалительных заболеваний легких и сахарного диабета*. XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Казань. 2007. С.59.

28. Oudijk E., Lammers J., Koenderman I. et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;22: 5S–13S.
29. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. *Эпидемиология сахарного диабета*. М., 2003:47–51.

REFERENCES

1. Kobylanskii V.I., Babadzhanova G.Yu., Suntsov Yu.I. Study of the relationship between chronic obstructive pulmonary pathology and type 2 diabetes. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;3;13–8. (in Russian)
2. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Workshop report* (The 2006 report. is available on www.goldcopd.com. (see also UPDATED 2007)(Report 2019). <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>).
3. Tugud Dzh.Kh. Side effects of inhaled steroid therapy in asthma. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 1996;7(2):34–9.
4. *World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Geneva, World Health Organization, 1999.
5. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Ed. Dedov I.I., Shestakova. *Sakharnyi diabet*. 2013;(6):5–118. (in Russian)
6. Porter M.H., Cutchins A, Fine J.B., Bai Y, DiGirolamo M. Effects of TNF-alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations. *J. Lab. Clin. Med.* 2002;139(3):140–6.
7. Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003;27(4):443–9.
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D.. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–80.
9. Rahman I., Morrison D., Donaldson K., MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;54(4 (Pt 1)):1055–60.
10. MacNee W., Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends. Mol. Med.* 2001;7(2):55–62.
11. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–81.
12. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti K.G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002;19(9):708–23.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62–69.
14. Stroup D., Berlin J.A., Morton S.A. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology A proposal for reporting. *J. Am. Med. Assoc.* 2000;283(15):2008–12.
15. Tabak A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.
16. Szurkowska M., Szafraniec K., Gilis-Januszewska A. et al. Prevalence of the glucose metabolism disturbances in screening of adult inhabitants of Krakow. *Przegl. Lek.* 2006; 63(9):728–32.
17. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (nation studies). *Sakharnyi diabet*. 2016;2:104–12. (in Russian)
18. Dreval' A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A. Eight models of screening for carbohydrate metabolism disorders. *Problemy endokrinologii*. 2008;54(6):3–7. (in Russian)
19. Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*. 1993;16(4):642–52.
20. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989;149(7):1514–20.
21. *World health organization: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation*. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. 1999.
22. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
23. Zimin Yu.V. Origin, diagnostic concept, and clinical significance of insulin resistance syndrome or metabolic syndrome X. *Kardiologiya*. 1998;6:71–81. (in Russian)
24. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A. et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15: 815–9.
25. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim. Care*. 1999;26(4):771–89.
26. Ballard D.J., Humphrey L.L., Melton J. et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes*. 1988;37(4):405–12.
27. Kobylanskii V.I., Babadzhanova G.Yu., Suntsov Yu.N. et al. *Connection of chronic inflammatory diseases of the lungs and diabetes mellitus*. XII national Congress on respiratory diseases. Kazan. 2007:59. (in Russian)
28. Oudijk E., Lammers J., Koenderman I. et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003;22:5S–13S.
29. Dedov I.I., Chazova T.E., Suntsov Yu.I. *Epidemiology of diabetes mellitus*. М., 2003:47–51. (in Russian)

Поступила 07.09.19
Принята в печать 26.11.19

Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Королев М.А.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», 630060, Новосибирск, Россия

В исследование включено 106 больных с аксиальным спондилоартритом (SpA), 98 больных остеоартритом (OA) коленных суставов и 136 больных ревматоидным артритом (РА). У всех пациентов исследованы полиморфизмы генов следующих цитокинов: фактора некроза опухолей (TNF) α (rs361525, rs1800629, rs1800630), интерлейкинов (IL) 1 β (rs1143627), 4 (rs2243250), 6 (rs1800795), 10 (rs1800872, rs1800872), 17 (rs2275913, rs763780), гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (rs3025039, rs699947), генов матриксных металлопротеиназ (MMP) MMP-2 (rs2438650), MMP-3 (rs3025058), MMP-9 (rs3918242). Выделены генетические признаки, которые с различной частотой встречаются у пациентов с РА, но не выявлены в группе пациентов с SpA или OA, и альтернативные признаки, которые не выявлены у пациентов с РА, но выявляются у пациентов с SpA или OA. Альтернативность этих признаков позволяет использовать их в качестве дополнительных лабораторных критериев диагностики на ранних стадиях развития заболеваний суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; спондилоартрит; остеоартрит; полиморфизм генов; комплексные генотипы; персонализированный прогноз.

Для цитирования: Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Королев М.А. Иммуногенетические критерии прогноза развития заболеваний суставов различной природы. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):43–48. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-43-48>

Для корреспонденции: Прокофьев Виктор Федорович — канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики; e-mail: vf_prok@mail.ru

Konenkov V.I., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Korolev M.A.

THE IMMUNOGENOTYPIC CRITERIA OF FORECAST OF JOINTS DISEASES DEVELOPMENT

Research Institute Clinical and Experimental Lymphology — branch of Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630060, Novosibirsk, Russia

106 patients with axial spondylarthritis (SpA), 98 patients with knee joints osteoarthritis (OA) and 136 patients with rheumatoid arthritis (RA) are included in research. At all patients are investigated polymorphism of cytokines genes TNFA (rs361525, rs1800629, rs1800630), IL1 β (rs1143627), IL4 (rs2243250), IL6 (rs1800795), IL10 (rs1800872, rs1800872), IL17 (rs2275913, rs763780), vascular endothelial growth factor gene VEGF (rs3025039, rs699947), matrix metalloproteinases genes MMP2 (rs2438650), MMP3 (rs3025058), MMP9 (rs3918242). Genetic attributes which meet various frequency among patients with RA and which are never revealed in group of SpA or OA patients, and alternative attributes which in one case are not revealed among patients with RA, and frequently come to light among patients with SpA or OA are allocated. These attributes alternativeness allows to use them with a high degree of reliability as additional laboratory criteria of the differential diagnosis at early stages of joints diseases development.

Keywords: rheumatoid arthritis; spondylarthritis; osteoarthritis; genes polymorphism; complex genotypes; personalized forecast.

For citation: Konenkov V.I., Prokof'ev V.F., Shevchenko A.V., Korolev M.A. The immunogenotypic criteria of forecast of joints diseases development. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98(1): 43-48. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-43-48>

For correspondence: Victor F. Prokof'ev — MD, PhD, leading research associate, laboratory of clinical immunogenetics; e-mail: vf_prok@mail.ru

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

Acknowledgments. This work was supported by the Ministry of education and science of the Russian Federation under the theme «Development of molecular profiling methods and innovative technologies for prediction, early diagnosis, drug and cell therapy of socially significant human diseases of autoimmune, inflammatory and dysmetabolic nature» (no. 0324-2019-0046-C-02).

Information about authors

Konenkov V.I., ORCID.org/0000-0001-7385-6270
Prokof'ev V.F., ORCID.org/0000-0001-7290-1631
Shevchenko A.V., ORCID.org/0000-0001-5898-950X
Korolev M.A., ORCID.org/0000-0002-4890-0847

Received 08.07.19
Accepted 26.11.19

Персонализация в медицинской практике является одним из перспективных направлений в современной медицине, поскольку может решить множество проблем, с которыми сталкивается практическое здра-

воохранение. Среди этих проблем все возрастающая стоимость новых эффективных лекарственных средств наряду с растущей потребностью в их широком применении; широкий спектр побочных реакций в группе

пациентов на лечение вплоть до развития летальных исходов; трудности в ранней диагностике тяжелых заболеваний при отсутствии сформировавшихся клинических признаков и явных изменений лабораторных и инструментальных диагностических показателей, что приводит к упущению «окна терапевтических возможностей» и т.п. [1].

Тем не менее большие дискуссии вызывают подходы к разработке реальных прогностических критериев для такой персонализации, основанных на так называемой сопутствующей диагностике (Companion Diagnostics), т.е. медицинских тестах, на результатах которых и строится столь желаемая персонализация [2]. В силу сказанного выше становится очевидным, что использование клинических и лабораторных (протеомных) признаков в этом аспекте затруднительно ввиду их динамического и часто транзиторного характера, в качестве реальных кандидатов на передний план выступают константные конституциональные (геномные) признаки [3].

При разработке таких подходов используются разные принципы в диапазоне от использования анализа полиморфизма так называемых «кандидатных генов», до полногеномного анализа. Нами использованы сочетанный подход, основанный на комплексном анализе присутствия в геноме пациента набора полиморфизмов генов, протеомные продукты которых участвуют в процессах регуляции активности воспаления, ангиогенеза и ремоделирования соединительной ткани, т.е. тех ключевых патологических процессов, которые лежат в основе развития практически всех заболеваний человека. Такой подход активно используется нами в разных областях медицины: в кардиологии, онкологии, ревматологии, диабетологии, гинекологии и офтальмологии [4, 5].

Практикующим врачам хорошо известно, что при первичном обращении пациента с жалобами на болевые ощущения в суставах весьма затруднительно правильно поставить диагноз (и назначить адекватную своевременную терапию) при отсутствии дополнительных еще не сформировавшихся лабораторных и инструментальных методов диагностики. Вследствие этого весьма актуальной становится проблема привлечения дополнительных критериев, позволяющих с высокой степенью вероятности сформировать персонализированный прогноз развития заболевания у конкретного пациента, исходя из особенностей его персонального генома. Поэтому целью настоящего исследования послужила оценка прогностической значимости комплексных иммуногенетических критериев для разработки персонализированных критериев ранней диагностики и прогноза развития заболеваний суставов у человека.

Материал и методы

В исследование (после подписания добровольного информированного согласия) были включено 106 больных с аксиальным спондилоартритом (СпА), диагно-

стированным на основании классификационных критериев ASAS 2009 г., 98 больных остеоартритом (ОА) коленных суставов без сопутствующих воспалительных артропатий и 136 больных ревматоидным артритом (РА). Набор пациентов проводился на базе ревматологического отделения НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН в период с 2015 по 2018 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Возраст больных СпА составил 41,0 (30,0; 53,0) год при длительности болезни 11,8 (5,5; 20,7) года. Активность СпА была преимущественно умеренной либо высокой — BASDAI=4,6 (3,1; 5,9). Артрит периферических суставов встречался у 98 (92,5%) больных, дактилит — у 6 (5,7%), увеит — у 13 (12,3%) пациентов. Статистически значимых различий большинства показателей у мужчин и женщин с аксиальным СпА не отмечено. Антиген HLA B27 выявлен у 46 (43,4%) пациентов и чаще встречался у мужчин, что, однако, не достигло статистической значимости (у 30 (51,7%) против 16 (33,3%) пациентов, $p=0,06$). Все больные со СпА получали стандартную патогенетическую терапию. При наличии периферического артрита назначались метотрексат и/или сульфасалазин. Терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) получали 10 (9,4%) пациентов.

Диагноз ОА ставили в соответствии с критериями Kellgren и Lawrence (1957 и 1982 гг.). Возраст больных ОА составил 60,0 (54,0; 66,0) лет при длительности заболевания 6,0 (4,0; 10,0) лет. Несмотря на то, что мужчины с ОА были моложе женщин (51,5 (48,5; 57,5) года против 62,0 (55,0; 66,0) лет, $p=0,03$), возраст дебюта заболевания у них не различался. Это, вероятно, было связано с более ранним обращением за медицинской помощью — у мужчин длительность заболевания не момент поступления была значимо меньше 0,5 (0,1; 4,0) года против 7,0 (4,0; 10,0) лет, ($p=0,006$).

Диагноз РА верифицировался на основании критериев ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г. Медиана возраста обследованных больных составила 59 (47; 66) лет при длительности заболевания 4 (1; 12) года. Среди больных преобладали женщины (86,8%). Большинство больных были позитивными по РФ и АЦЦП (83,8 и 76,5% соответственно), с умеренной и высокой активностью РА — DAS28 = 4,89 (3,81; 5,70). Все пациенты на момент включения в исследование получали патогенетическую терапию, включающую базисные противовоспалительные препараты и/или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

У всех пациентов исследованы полиморфизмы генов цитокинов: *TNF-α* -238 A/G (rs361525), -308 A/G (rs1800629) и -863 C/A (rs1800630), *IL1β* -31 C/T (rs1143627), *IL4* -590 C/T (rs2243250), *IL6* -174 C/G (rs1800795), *IL10* -592 C/A (rs1800872), *IL10* -1082 A/G (rs1800872), *IL17A* -197 G/A (rs2275913), *IL17F* +161 His/Arg (A7488G, rs763780), гена фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor) VEGF

+936 C/T (rs3025039), VEGF -2578 C/A (rs699947), генов матриксных металлопротеиназ (MMP) MMP-3 T/C (rs2438650), MMP-3 5A/6A (rs3025058), MMP-9 C/T (rs3918242). Исследования полиморфизма осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-time PCR) с использованием коммерческих тест-систем на основе интеркалирующего красителя SYBR GreenI (Литех, Россия) и методом TaqMan-зондов (Синтол, Россия) на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия), как описано нами ранее [3, 4].

При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту встречаемости аллелей, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ) и специфичность генетических маркеров (Sp) [6]. Расчет величины ОШ проводили по методу Вульфа–Холдейна, который допускает рассчитывать ОШ по таблице 2×2 для тех случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет нулевое значение [7, 8]. Достоверность различий показателей частоты распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [9]. Для анализа данных также использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 по Пирсону. Описание количественных переменных представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м процентилями). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных параметров проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимали равным 0,05. Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ «StatSoft Statistica 10.0» (США).

Результаты

Среди всех заболеваний суставов, наибольший интерес представляет ревматоидный артрит (РА) в связи как со сложностью его патогенеза, так и с полиморфностью клинических проявления и частой резистентностью к проводимой терапии [10]. Результаты проведенного исследования частоты встречаемости 12 полиморфных участков генов регуляторных белков выявили, что ряд комбинаций полиморфизмов IL1 β , IL4, IL6), IL10 в двух позициях, TNF- α в трех позициях, гена фактора роста сосудистого эндотелия VEGF в двух позициях и генов MMP-2 и 2, MMP-3 и MMP-9 в группах пациентов с РА и СпА распределены по-разному.

Как видно на рис. 1, при таком анализе выделено 20 генетических признаков, которые с разной частотой встречаются у пациентов с РА и которые или не встречаются в группе пациентов с СпА численностью более 100 человек, или встречаются с частотой около 1%. Наряду с этим выявлено 14 альтернативных призна-

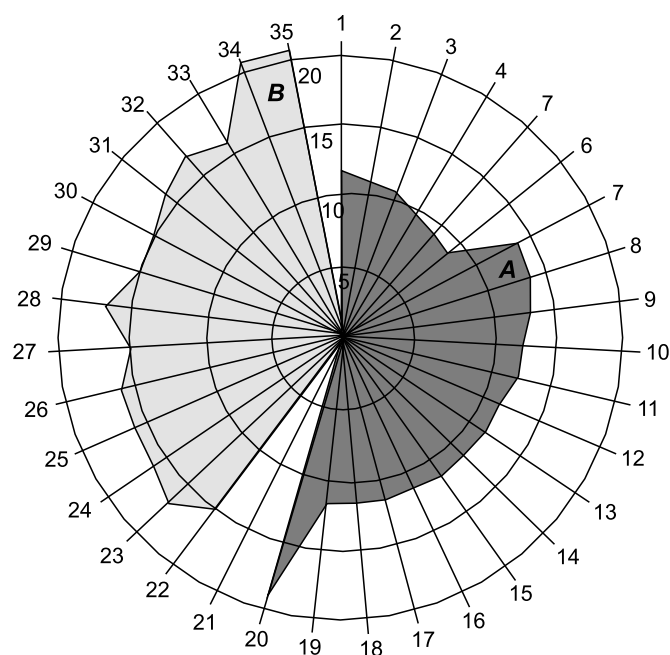


Рис. 1. Распределение частот комбинированных иммуногенетических признаков у пациентов с РА и СпА.

А — РА; В — СпА. Цифры от центра к окружности: 0,00, 5,00, 10,00, 15,00 и 20,00 — шкала частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов в %.

- 1 — TNF- α -308:TNF-238:IL1 β -31:IL10-592:MMP9-1562 : GG-GG-TC-CA-CC
- 2 — TNF-238:IL1 β -31:IL10-592:MMP2-1306 : GG-TC-CA-TC
- 3 — IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936 : CC-AG-CA-CT
- 4 — TNF-238:IL1 β -31:IL10-592:VEGF+936 : GG-TC-CA-CT
- 5 — TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936 : GG-CC-AG-CA-CT
- 6 — TNF-238:IL1 β -31:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562 : GG-TC-CA-TC-CC
- 7 — TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF+936 : GG-CC-CA-CT
- 8 — IL4-1082:IL10-592:VEGF+936 : AG-CA-CT
- 9 — TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306 : GG-CA-CT-CC
- 10 — TNF-238:VEGF+936:MMP3-1171 : GG-CT-55
- 11 — TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562 : GG-GG-GG-CA-CC
- 12 — TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562 : GG-CC-CC-CC
- 13 — TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936 : GG-AG-CA-CT
- 14 — TNF-238:IL10-1082:MMP3-1171:MMP9-1562 : GG-AG-55-CC
- 15 — TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-156 : GG-GG-CA-CA-CC
- 16 — IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306 : AG-CA-CT-CC
- 17 — IL1 β -31:IL10-592:VEGF+936 : TC-CA-CT
- 18 — TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578 : CC-GG-CA-CA
- 19 — TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592 : GG-GG-AG-CA
- 20 — TNF-238:IL10-592:VEGF+936 : GG-CA-CT
- 21 — Разделяющая пустая строка
- 22 — TNF-238:IL1 β -31 : AA-TC
- 23 — TNF-863:TNF-238:IL4-590 : CC-AA-CC
- 24 — TNF-863:TNF-238:IL10-592 : CC-AA-CC
- 25 — TNF-308:TNF-238:IL4-590 : GG-AA-CC
- 26 — TNF-308:TNF-238:IL10-592 : GG-AA-CC
- 27 — TNF-238:IL4-590:IL6-174 : AA-CC-GC
- 28 — TNF-238:IL4-590:VEGF+936 : AA-CC-CC
- 29 — TNF-238:IL4-590:MMP9-1562 : AA-CC-CC
- 30 — TNF-238:IL10-1082:IL10-592 : AA-AG-CC
- 31 — TNF-238:IL10-592:VEGF+936 : AA-CC-CC
- 32 — TNF-238:IL10-592:MMP9-1562 : AA-CC-CC
- 33 — TNF-238:VEGF-2578:VEGF+936 : AA-CA-CC
- 34 — TNF-238:IL4-590 : AA-CC
- 35 — TNF-238:IL10-592 : AA-CC

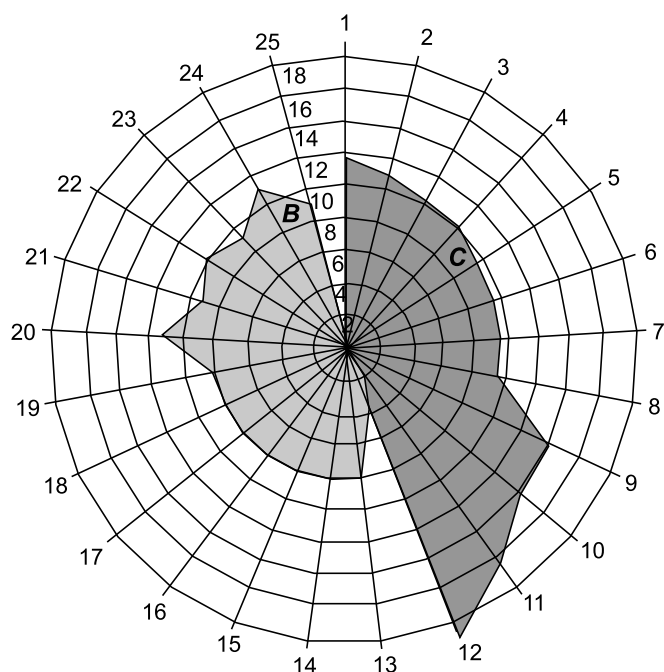


Рис. 2. Распределение частот композитных иммуногенетических признаков у пациентов с РА и ОА.

А — РА, С — ОА. Цифры от центра к окружности: 0,00, 2,00, 8,00, 10,00, 12,00, 14,00, 16,00 и 18,00 — шкала частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов в %.

- 1 — TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578 : CC-TC-AG-CA
- 2 — TNF-863:IL6-174 : CA-GG
- 3 — TNF-863:TNF-308:IL6-174 : CA-GG-GG
- 4 — IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936 : CC-CA-CA-CT
- 5 — TNF-863:TNF-238:IL6-174 : CA-GG-GG
- 6 — TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578 : CC-GG-TC-AG-CA
- 7 — TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306 : CC-TC-AG-CA-CC
- 8 — TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306 : GG-AG-CA-CT-CC
- 9 — TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306 : GG-AG-CT-CC
- 10 — IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936 : CA-CA-CT
- 11 — IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306 : AG-CT-CC
- 12 — TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578 : CC-GG-AG-CA
- 13 — TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174 : CC-GG-TC-CT-GC
- 14 — TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592 : GG-TC-CT-GC-CC
- 15 — TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF+936 : GG-TC-CT-GC-CC
- 16 — IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562 : TC-CT-GC-CC-CC
- 17 — IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562 : TC-CT-GC-CC-CC
- 18 — IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306 : TC-AG-CC-CC-CC
- 19 — IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306 : TC-CC-AA-CC-CC
- 20 — IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562 : TC-CT-GC-CC
- 21 — TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562 : CC-TC-CT-GC-CC
- 22 — TNF-863:IL1B-31:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306 : CC-TC-CC-CC-CC
- 23 — TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562 : GG-TC-CT-GC-CC
- 24 — TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562 : GG-TC-CT-GC-CC
- 25 — IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306 : CC-CA-CC-CC-CC

ков, которые не выявлялись у пациентов с РА в группе с аналогичной численностью и часто выявляются у пациентов со СпА. Значения специфичности этих показателей колеблются от 98 до 100%. Уровень статистиче-

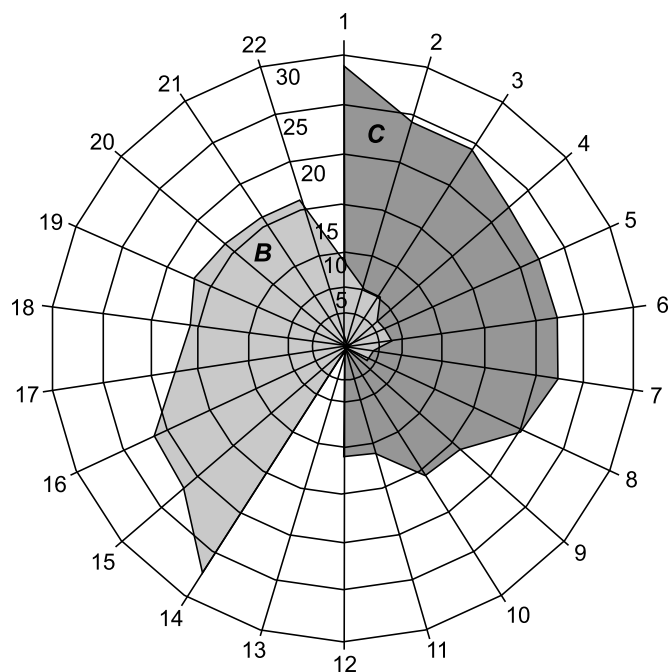


Рис. 3. Распределение частот композитных иммуногенетических признаков у пациентов с ОА и СпА.

Условные обозначения: В — СпА, С — ОА. Цифры от центра к окружности: 0,00, 5,00, 10,00, 15,00, 20,00, 25,00 и 30,00 — шкала частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов в %.

- 1 — IL17+7488:TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592 : AA-CC-GG-GG-CA
- 2 — IL17+7488:TNF-238:IL1B-31:IL10-592 : AA-GG-TC-CA
- 3 — IL17+7488:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174 : AA-GG-GG-TC-GC
- 4 — IL17-197:IL17+7488:TNF-238:IL10-1082 : GG-AA-GG-GG
- 5 — IL17-197:IL17+7488:TNF-238:IL10-592 : GG-AA-GG-CA
- 6 — IL17-197:TNF-863:TNF-238:IL10-592 : GG-CC-GG-CA
- 7 — IL17-197:IL17+7488:TNF-863:TNF-238:IL10-59 : GG-AA-CC-GG-CA
- 8 — IL17-197:IL17+7488:TNF-863:TNF-238:IL10-10 : GG-AA-CC-GG-GG
- 9 — IL17-197:IL17+7488:TNF-238:IL6-174:IL10-10 : GG-AA-GG-GC-GG
- 10 — IL17+7488:TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-108 : AA-CC-GG-TC-GG
- 11 — IL17-197:TNF-863:IL4-590:IL10-592 : GG-CC-CT-CA
- 12 — IL17-197:IL17+7488:TNF-863:IL4-590:IL10-59 : GG-AA-CC-CT-CA
- 13 — Разделяющая пустая строка
- 14 — IL17+7488:TNF-238 : AA-AA
- 15 — IL17+7488:TNF-863:TNF-238 : AA-CC-AA
- 16 — IL17+7488:TNF-308:TNF-238 : AA-GG-AA
- 17 — IL17+7488:TNF-238:IL4-590 : AA-AA-CC
- 18 — IL17+7488:TNF-238:IL6-174 : AA-AA-GC
- 19 — IL17+7488:TNF-238:IL10-592 : AA-AA-CC
- 20 — IL17-197:TNF-863:IL10-1082:IL10-592 : GA-CC-AG-CC
- 21 — IL17+7488:TNF-863:TNF-308:TNF-238 : AA-CC-GG-AA
- 22 — IL17-197:TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592 : GA-CC-GG-AG-CC

ской значимости различий (p) на основе двустороннего критерия Фишера составил менее 0,0001.

Сходная картина выявляется и при сопоставлении результатов распределения тех же комбинированных генетических признаков в группах пациентов с РА и ОА. Как следует из результатов, представленных на рис. 2, в группе пациентов с РА с разной частотой выявляется 12 комплексных генетических признаков, которые практически не встречаются у пациентов с ОА. И наоборот, имеется группа из 13 показателей, которые были характерны для пациентов с ОА, но ни в одном

случае не встретились в группе из 136 пациентов с РА. Значения специфичности этих показателей колеблются от 98 до 100%. Уровень статистической значимости различий (*p*) составлял менее 0,0001.

Проведенное исследование частоты встречаемости комбинаций 10 полиморфизмов генов регуляции активности воспаления показали, что некоторые комбинации полиморфизмов генов *IL1β*, *IL4*, *IL6* и *IL10* в двух позициях, *TNF-α* в трех позициях и двух генов *IL17* (*IL17A* и *IL17F*) распределены альтернативным образом в группах пациентов с заболеваниями суставов преимущественно воспалительной (СПА) и преимущественно дегенеративной (ОА) природы (рис. 3).

В результате сплошного компьютерного анализа особенностей распределения указанных комбинированных генетических признаков в сравниваемых выборках пациентов установлено, что встречаемость некоторых исследованных показателей у пациентов с ОА не только достоверно превышает их распространенность в группе пациентов с СПА, но и оказывается необычайно высокой. Так, среди исследованных 10 полиморфизмов генов регуляторов воспаления преобладают полиморфизмы генов таких цитокинов с провоспалительной активностью, как *IL1β* (rs1143627), *IL6* (rs1800795) и *TNF-α* (rs361525, rs1800630), в отличие от полиморфизмов таких генов с противовоспалительной активностью, как *IL4* (rs2243250) и *IL10* (rs1800872).

Генотипы *TNF-α* в позиции -238 (*G/A*) и в позиции -308 (*G/A*), ассоциированные с полиморфизмами генов *IL17A* и *IL17F*, представлены исключительно гомозиготными вариантами с преобладанием варианта *GG*, частот *f* встречаемости аллелей которых повышены, по данным литературы, eHLA-B27 позитивных пациентов со СПА [11]. Генотипы этого же гена в позиции -863 (*C/A*) также представлены исключительно гомозиготными вариантами *CC*.

Ряд комбинаций полиморфизмов генов цитокинов как с провоспалительной, так и с противовоспалительной активностью, выявляемых в геноме пациентов с ОА, встречаются относительно редко, однако прогностическая значимость их выявления в раннем дифференциальном диагнозе повышается за счет высокой специфичности каждого комбинированного генетического признака. К таким признакам могут быть отнесены комбинации [*IL17-197 : IL17+7488 : TNF-863 : IL4-590:IL10-592 : GG-AA-CC-CT-CA*], [*IL17-197: IL17+7488 : TNF-238 : IL6-174 :IL10-1082 : GG-AA-GG-GC-GG*] или [*IL17+7488 : TNF-863 : TNF-238 : IL1B-31 : IL10-1082 : AA-CC-GG-TC-GG*], уровень специфичности которых для прогноза развития ОА превышает 97–98%.

Анализ частоты встречаемости комбинированных генотипов анализируемых цитокинов с активностью, повышающих или снижающих интенсивность воспаления, характерных для пациентов с СПА, выявил иные закономерности.

Прежде всего установлено, что разнообразие включенных в комбинированные генотипы генов цитокинов

значительно меньше в сопоставлении с группой пациентов с ОА. Кроме полиморфизмов генов *IL17* в обеих исследуемых позициях, rs2275913 и rs763780, в их составе выявляются преимущественно варианты трех полиморфных позиций гена *TNF-α* (rs361525, rs1800629 и rs1800630), и двух позиций гена *IL10* (rs1800872) и *IL10-1082* (rs1800872), при этом в основном все они находятся в гомозиготных вариантах. В ряде случаев частота комбинированных генотипов в группе пациентов с СПА значительно превышает частоту встречаемости аналогичных признаков в оппозитной группе пациентов с ОА, что характеризуется высокими значениями показателей отношения шансов (OR) развития именно этого заболевания и высокими значениями специфичности выявляемых признаков. Так, комбинация полиморфизмов [*IL17+7488 : TNF-238 : AA-AA*] выявляется у каждого пятого пациента с СПА и ни разу не выявлена у пациентов с ОА. Аналогичный характер (*Sp*=100%) носит распределение комбинированных признаков [*IL17+7488 : TNF-308:TNF-238 : AA-GG-AA*] и [*IL17-197 : TNF-863 : TNF-308 : IL10-1082 : IL10-592 : GA-CC-GG-AG-CC*] в сопоставляемых группах пациентов.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что ряд комплексных генетических признаков, состоящих из вариантов полиморфных участков генов цитокинов, по-разному распределяются среди пациентов с ОА и с СПА. Альтернативность этих признаков в сочетании с высокой специфичностью их выявления в геноме пациентов с суставной патологией позволяет с высокой степенью достоверности использовать их в качестве дополнительных лабораторных критериев дифференциального диагноза на ранних стадиях развития заболеваний суставов, что способно значительно расширить «терапевтическое окно возможностей» эффективной персонализированной терапии.

В качестве прогностических подходов в медицине могут быть перспективны не только методы анализа полиморфизма генов человека, но и другие биологические константы, в частности уровни экспрессии микроРНК, длительно находящиеся на постоянном уровне [12].

С другой стороны, такой подход требует взаимного стремления врача и пациента к установлению своевременного диагноза, дающего наиболее вероятный прогноз дальнейшего развития заболевания и позволяющего ограничить воздействие провоцирующих внешних факторов, способствующих реализации имеющейся у пациента генетической предрасположенности к развитию той или иной патологии [13].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках темы ФНИ «Разработка методов молекулярного профилирования и инновационных технологий прогнозирования

ния, ранней диагностики, лекарственной и клеточной терапии социально-значимых заболеваний человека аутоиммунной, воспалительной и дисметаболической природы» (№ 0324-2019-0046-С-02).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kłak A., Paradowska-Gorycka A., Kwiatkowska B., Raciborski F. Personalized medicine in rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(4): 177–86. DOI: 10.5114/reum.2016.62472.
2. Savoia C., Volpe M., Grassi G., Borghi C., Agabiti Rosei E., Touyz R.M. Personalized medicine — a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017;131(22):2671–85. DOI: 10.1042/CS20160407.
3. Коненков В.И., Повешенко О.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Ким И.И., Бондаренко Н.А. и др. Анализ информативности клинических, функциональных, лабораторных и генетических показателей оценки состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в прогнозе эффективности аутологичной клеточной терапии хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):23–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-23-29
4. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Банщикова Н.Е., Коненков В.И. Полиморфизм регуляторных регионов –C2578A и +C936T гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A) у русских женщин с ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):60–4. DOI: 10.17116/terarkh201789560-64.
5. Chernykh V., Shevchenko A., Konenkov V., Prokofiev V., Eremina A., Trunov A. TNF- α gene polymorphisms: association with age-related macular degeneration in Russian population. *Int. J. Ophthalmol.* 2019;12(1):25–9. DOI: 10.18240/ijo.2019.01.04
6. Вейр Б. Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки. Пер. с англ. М.: Мир; 1995.
7. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. *Украинский медицинский журнал*. 2005;46(2): 113–19.
8. Lloyd C.J., Moldovan M.V. Exact one-sided confidence bounds for the risk ratio in 2 x 2 tables with structural zero. *Biom. J.* 2007;49(6): 952–63. DOI: 10.1002/bimj.200710357
9. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика, 1998.
10. Cuppen B.V., Welsing P.M., Sprengers J.J., Bijlsma J.W., Marijnissen A.C., van Laar J.M. et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):826–39. DOI: 10.1093/rheumatology/kev421.
11. Bayley J.P., Ottenhoff T.H., Verweij C.L. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes. Immun.* 2004;5(5):315–29. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055.
12. Wang L.Q., Sun W., Wang Y., Li D., Hu A.M. Downregulation of plasma miR-124 expression is a predictive biomarker for prognosis of glioma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(1):271–76. DOI: 10.26355/eurev_201901_16773.
13. Antman E.M., Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.101.

REFERENCES

1. Kłak A., Paradowska-Gorycka A., Kwiatkowska B., Raciborski F. Personalized medicine in rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(4): 177–86. DOI: 10.5114/reum.2016.62472.
2. Savoia C., Volpe M., Grassi G., Borghi C., Agabiti Rosei E., Touyz R.M. Personalized medicine — a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017; 131(22):2671–85. DOI: 10.1042/CS20160407.
3. Konenkov V.I., Poveshchenko O.V., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Kim I.N., Bondarenko N.A. et al. The analysis of clinical, functional, laboratory and genetic parameters values on the condition of patients after myocardial infarction, and prognosis of intramyocardial autologous cell therapy effectiveness for chronic heart failure. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2015;14(1):23–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-23-29. (In Russian)
4. Shevchenko A.V., Prokofyev V.F., Korolev M.A., Banskchikova N.E., Konenkov V.I. Polymorphism in the regulatory regions –C2578A and +C936T of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) gene in Russian women with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):60–4. DOI: 10.17116/terarkh201789560-64. (in Russian)
5. Chernykh V., Shevchenko A., Konenkov V., Prokofiev V., Eremina A., Trunov A. TNF- α gene polymorphisms: association with age-related macular degeneration in Russian population. *Int. J. Ophthalmol.* 2019;12(1):25–9. DOI: 10.18240/ijo.2019.01.04
6. Weir B. Genetic data analysis. Methods for discrete population genetic data. Moscow: Mir; 1995. (in Russian)
7. Babich P.N., Chubenko A.V., Lapach S.N. Application of modern statistical methods in clinical trials. Part 3. Odds ratio: Concept, Computation and Interpretation. *Ukrainskii Medicinskii Zhurnal*. 2005;46(2):113–19. (in Russian)
8. Lloyd C.J., Moldovan M.V. Exact one-sided confidence bounds for the risk ratio in 2 x 2 tables with structural zero. *Biom. J.* 2007;49(6): 952–63. DOI: 10.1002/bimj.200710357
9. Glantz S. *Primer of biostatistics*. Moscow: Praktika, 1998. (in Russian)
10. Cuppen B.V., Welsing P.M., Sprengers J.J., Bijlsma J.W., Marijnissen A.C., van Laar J.M. et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):826–39. DOI: 10.1093/rheumatology/kev421.
11. Bayley J.P., Ottenhoff T.H., Verweij C.L. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes. Immun.* 2004;5(5):315–29. DOI: 10.1038/sj.gene.6364055.
12. Wang L.Q., Sun W., Wang Y., Li D., Hu A.M. Downregulation of plasma miR-124 expression is a predictive biomarker for prognosis of glioma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(1):271–76. DOI: 10.26355/eurev_201901_16773.
13. Antman E.M., Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.101.

Поступила 08.07.19
Принята в печать 26.11.19

Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Суковатых М.Б., Ларина И.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Курск, Россия

Цель. Оценка эффективности комбинированной непрямой реваскуляризации при лечении критической ишемии у пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий стопы, голени и бедра.

Материал и методы. Проведен анализ комплексного обследования и лечения 40 пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей III стадии в результате атеросклеротического поражения бедренно-подколенного и голеностопного сегментов. По технологии лечения больные были разделены на 2 статистически однородные группы (по 20 человек в каждой). У пациентов 1-й группы производилась стандартная поясничная симпатэктомия, а у больных 2-й группы — комбинированное лечение. На первом этапе выполнялась симпатэктомия, а на втором этапе, через 2–3 мес., — трансплантация аутоклеток костного мозга общим объемом 48 мл из 10 точек по внутренней и из 10 точек по наружной поверхности бедра и голени и из 4 точек на стопе в каждый межплюсневый промежуток. Забор клеток костного мозга производили из подвздошной кости. Эффективность лечения через 7 сут, 6 и 12 мес. оценивали по динамике реографического, лодыжечно-плечевого, фотоплетизмографического индексов, дистанции безболевого ходьбы, а через 6 и 12 мес. — по клиническому статусу и качеству жизни пациентов.

Результаты. У больных 2-й группы через 12 мес. показатели артериального кровотока и микроциркуляции были достоверно выше, чем в 1-й группе: реографический индекс — на 0,26, лодыжечно-плечевой индекс — на 0,2, фотоплетизмографический индекс — на 7,1%, дистанция безболевого ходьбы — на 32 м. Применение комбинированного лечения позволило достичь клинического статуса в виде умеренного и минимального улучшения через 6 мес. у 19 (95%) больных, а через 12 мес. — у 18 (90%) пациентов, тогда как после выполнения стандартной симпатэктомии — у 16 (80%) и 10 (50%) больных соответственно. В отдаленном периоде через 12 мес. конечность удалось сохранить во 2-й группе у всех 20 (100 %) пациентов, а в 1-й группе — у 17 (85%). У больных 2-й группы через 12 мес. выявлено статистически достоверное увеличение физического компонента здоровья на 8,2% по сравнению с показателями в 1-й группе, психического компонента здоровья — на 5,1%.

Заключение. Комбинированная непрямая реваскуляризация позволяет нормализовать процессы микроциркуляции у ишемизированной конечности и добиться положительной динамики течения заболевания.

Ключевые слова: III стадия хронической ишемии; поясничная симпатэктомия; сочетание симпатэктомии и имплантации аутоклеток костного мозга.

Для цитирования: Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Суковатых М.Б., Ларина И.В. Эффективность комбинированной непрямой реваскуляризации у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):49–55. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-49-55>

Для корреспонденции: Суковатых Борис Семенович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей хирургии; e-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net

Orlova A.Yu., Sukovatykh B.S., Artyushkova E.B., Sukovatykh M.B., Larina I.V.

EFFICIENCY OF COMBINED INDIRECT REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH CRITICAL LOW EXTREMITIES

Kursk State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russia

Goal. Evaluation of the effectiveness of combined indirect revascularization in the treatment of critical ischemia in patients with occlusive stenotic lesions of the arteries of the foot, lower leg and thigh.

Material and methods. The analysis of the comprehensive examination and treatment of 40 patients with chronic critical ischemia of the lower extremities of stage III as a result of atherosclerotic lesions of the femoral-popliteal and ankle-foot segments was carried out. Patients according to the treatment technology were divided into 2 statistically homogeneous groups of 20 people each. Patients in the first group underwent standard lumbar sympathectomy, and patients in the second group underwent combined treatment. At the first stage, sympathectomy was performed, and at the second stage, after 2–3 months, bone marrow autologous cells were transplanted with the total volume of 48 ml from 10 points along the inner and from 10 points along the outer surface of the thigh and lower leg and from 4 points on the foot in each intertarsal space. Bone marrow cells were harvested from the ilium. The effectiveness of treatment after 7 days, 6 and 12 months was evaluated by the dynamics of the rheographic, ankle-brachial, photoplethysmographic indices, the distance of painless walking, and after 6 and 12 months - by the clinical status and quality of the life patients.

Results. In patients of the second group, compared with the first after 12 months, the arterial blood flow and microcirculation were significantly higher: rheographic index — 0.26, ankle-brachial index — 0.2, photoplethysmographic — 7.1%, painless walking distance — by 32 m. The use of combined treatment made it possible to achieve clinical status in the form of moderate and minimal improvement after 6 months in 19 (95%), and after 12 months in 18 (90%) patients, whereas after performing standard sympathectomy in 16 (80%) and in 10 (50%) patients, respectively. In the remote period, after 12 months, the limb was saved in the second group in all 20 (100%), and in the first group in 17 (85%) patients. In patients of the second group compared with the first after 12 months, a statistically significant increase in the physical component of health by 8.2% was revealed, and the mental component of health by 5.1%.

Conclusion. Combined indirect revascularization can normalize microcirculation in the ischemic limb and achieve positive dynamics of the disease.

Key words: III stage of chronic ischemia; lumbar sympathectomy; a combination of sympathectomy and implantation of bone marrow autocytes.

For citation: Orlova A.Yu., Sukovatykh B.S., Artyushkova E.B., Sukovatykh M.B., Larina I.V. Efficiency of combined indirect revascularization in patients with critical low extremities. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):49–55. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-49-55>

For correspondence: Boris S. Sukovatykh — MD, PhD, DSc, prof., head of the Department of general surgery; e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Orlova A.Yu., orcid.org/0000-0003-1907-4395E

Sukovatykh B.S., orcid.org/0000-0003-2197-8756

Received 25.09.19
Accepted 26.11.19

Несмотря на все успехи сосудистой хирургии, нерешенным вопросом остается лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей при поражении дистального сосудистого русла — артерий стопы, голени и бедра. Невозможность выполнения прямой реваскуляризирующей операции на магистральных артериях в большинстве случаев приводит к потере ишемизированной конечности [1]. В России ежегодно выполняется 500 больших и малых ампутаций на 1 млн населения, т.е. около 70 тыс. человек ежегодно становятся инвалидами [2]. В этих случаях существует два подхода к лечению больных: проведение консервативной терапии с обязательной инфузией простагландинов (иломедин, алпростан) или выполнение не прямой реваскуляризации конечности (поясничная симпатэктомия, имплантация клеток костного мозга, реваскуляризирующая остеотрепанация) [3, 4].

Препараты группы простагландинов являются липидными медиаторами, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов и вызывают вазодилатацию. В настоящее время они считаются самыми эффективными лекарственными препаратами для лечения критической ишемии конечностей. К сожалению, продолжительность их позитивного действия ограничена и составляет от нескольких недель до 2–3 мес.

Альтернативным подходом к лечению является выполнение того или иного способа не прямой реваскуляризации. При окклюзионно-стенотических поражениях артерий бедренно-подколенного и голеностопного сегментов выполнение реваскуляризирующей остеотрепанации малоэффективно вследствие редукции кровотока в костях стопы и голени. Аутогемоинфильтраты в мягких тканях при трепанации костей не образуются [5].

Эффективность симпатэктомии (купирование болевого синдрома) в ближайшем послеоперационном периоде достигает 68,2%, что можно считать хорошим результатом [6]. К сожалению, через 1–2 года у большинства больных критическая ишемия рецидивирует, что приводит к потере конечности у 50% больных [7].

Защитно-приспособительной реакцией организма на ишемию тканей является развитие неоваскулогенеза в поврежденном участке ткани, что создает возможность их реваскуляризации с последующим восстановлением функции [8]. Неоваскулогенез развивается под действием проангиогенных факторов и клеток костного мозга.

Костный мозг представляет собой нишу, где находятся мезенхимальные стволовые клетки и клетки-предшественники, из которых наибольшее значение имеют моноклеарные клетки костного мозга. В участке ишемии тканей из клеточной популяции секретируются ростовые факторы, хемокины, матриксные металлопротеиназы. Проангиогенные молекулы стимулируют выход из костного мозга и перемещение к поврежденным тканям мезенхимальных стволовых клеток и клеток-предшественников. Происходит адгезия этих клеток к эндотелиоцитам и трансмиграция через эндотелиальный монослой. Аутологичные клетки костного мозга дифференцируются в эндотелиальные клетки в зоне ишемического повреждения с образованием новых сосудистых ростков [9, 10]. Для развития неоваскулогенеза в ишемизированных тканях, однако, необходим временной промежуток, который колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от возраста пациента. Чем старше пациент, тем меньше активных клеток костного мозга, тем медленнее развиваются процессы реваскуляризации [11].

Результаты предшествующих исследований показали, что эффективность клеточной терапии находится в прямой зависимости от стадии ишемии нижних конечностей. Наиболее эффективна клеточная терапия у больных при хронической ишемии II стадии [12]. При развитии критической ишемии конечностей ее эффективность значительно снижается из-за развития декомпенсации микроциркуляторного русла. Симпатэктомия улучшает микроциркуляцию, что, возможно, повысит эффективность клеточной терапии критической ишемии нижних конечностей. В литературе отсутствуют сообщения о комбинированной не прямой реваскуляризации нижних конечностей при поражении артерий бедренно-подколенного и голеностопного сегментов.

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной не прямой реваскуляризации при лечении критической ишемии у пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий стопы, голени и бедра.

Материал и методы

Проведен анализ комплексного лечения 40 пациентов с критической ишемией нижних конечностей

в результате атеросклеротического поражения артерий бедренно-подколенного и голеностопного сегментов.

Пациенты по технологии лечения были разделены на 2 статистически однородные группы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, степени поражения артерий бедра, голени и стопы — по 20 человек в каждой ($p > 0,05$). В 1-й группе выполнялась стандартная поясничная симпатэктомия на уровне $L_{II}-L_{III}$, во 2-й группе проводилось комбинированное лечение: сочетание поясничной симпатэктомии с имплантацией аутоклеток костного мозга.

Мужчин было 36, женщин — 4, возраст пациентов колебался от 48 до 76 лет (средний возраст $62,8 \pm 1,9$ года). Продолжительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 10 лет и составляла в среднем $6,1 \pm 0,3$ года.

Критерии включения в исследование: письменное информированное согласие пациента; наличие магистрального кровотока по общей и глубокой артериям бедра; окклюзия или стеноз поверхностной бедренной и подколенной артерий в сочетании с гемодинамически значимыми стенозами от 50 до 99% берцовых и плантарных артерий; критическая ишемия конечностей IIIA стадии без ишемического отека и трофических расстройств.

Критерии исключения: распространенные трофические ишемические расстройства на стопе и голени; ампутация конечности на уровне бедра или верхней трети голени; окклюзия поверхностной бедренной, подколенной и берцовых артерий.

У всех больных выполняли прогнозирование эффекта поясничной симпатэктомии с помощью пробы с поясничной парасимпатической блокадой под ультразвуковым контролем, техника которой подробно описана нами ранее [13].

У больных 2-й группы на первом этапе выполнялась поясничная симпатэктомия, а на втором, через 2–3 мес., трансплантация клеток костного мозга в ишемизированную конечность следующим образом. В условиях операционной под спинальной анестезией больного укладывали на бок (на стороне ишемизированной конечности), ноги сгибали в тазобедренных и коленных суставах под углом 90 градусов, пальпаторно определяли локализацию гребня подвздошной кости. Затем в точке, расположенной на 3 см кзади от передней верхней ости по ходу гребня подвздошной кости, выполняли разрез кожи, подкожной клетчатки длиной до 2 см, в который проводили стилет и направляющую втулку до поверхности кости диаметром 6 мм, соответствующую перьевому сверлу (рис. 1, а, см. на 3-й странице обложки). На кости путем вращательных движений стилета, наносили выемку, которая являлась меткой для перьевого сверла. Затем с помощью медицинской дрели и перьевого сверла диаметром 6 мм трепанировали гребень подвздошной кости до вскрытия костномозгового канала (рис. 1, б, см. на 3-й странице обложки). В полученное отверстие проводили иглу Сельдингера (раз-

меры $18G \times 70$ мм), производили аспирацию аутоклеток костного мозга общим объемом 48 мл в 2 шприца объемом по 20 мл с наличием в каждом из них 1 мл изотонического раствора натрия хлорида и 5000 ЕД гепарина и в один шприц объемом 8 мл с добавлением 2500 ЕД гепарина (рис. 1, в, см. на 3-й странице обложки).

Из 5 точек по наружной и 5 точек по внутренней поверхности верхней и средней трети бедра в каждую из 10 точек имплантировали по 2 мл аутоклеток костного мозга общим объемом 20 мл (рис. 2, а, см. на 3-й странице обложки). Аналогичным образом по наружной и внутренней поверхностям верхней, средней и нижней трети голени в каждую их 10 точек имплантировали по 2 мл костного мозга общим объемом 20 мл (рис. 2, б, см. на 3-й странице обложки). В каждый межплюсневый промежуток вводили по 2 мл аутоклеток костного мозга общим объемом 8 мл (рис. 2, в, см. на 3-й странице обложки). На зоны инъекций накладывали асептические повязки, больных транспортировали в палату.

До операции интенсивность артериального кровотока определяли при помощи реовазографии и доплерографии, микроциркуляции — при помощи фотоплетизмографии. Регистрировали дистанцию безболевой ходьбы. Периферическое сосудистое русло оценивали при помощи ангиосканирования и артериографии. Изменение интенсивности артериального кровотока после операции регистрировали по динамике реовазографического индекса (РИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а микроциркуляции — по динамике фотоплетизмографического индекса (ФИ).

Состояние путей оттока (дистального русла) до операции оценивали по шкалам Rutperford и соавт. [14]. Динамика клинического статуса пациентов после операции изучалась по стандартам Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов [15]. В соответствии с международными рекомендациями проведена оценка качества жизни пациентов до лечения и через 12 мес. после лечения на основании анкетного обследования пациентов с помощью опросника MOS SF-36, нормированного для сосудистых больных. Качество жизни оценивали сами больные по 8 шкалам: (PF) — физическое функционирование (ФФ), Role-Physical Functioning (RP) — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (ФР), Bodilypain (BP) — интенсивность боли (ИБ), General Health (GH) — общее состояние здоровья (ОЗ), Vitality (VT) — жизненная активность (ЖА), Role Emotional (RE) — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (ЭР), Social Functioning (SF) — социальное функционирование (СФ), Mental Health (MH) — психическое здоровье (ПЗ). Шкалы группировали в 2 интегральных показателя: Physical Health (PH) — физический компонент здоровья (ФКЗ) и Mental Health (MH) — психический компонент здоровья (ПКЗ); всего 10 шкал.

Для сравнения использовались показатели качества жизни пациентов ($n=30$) без хронической ишемии нижних конечностей, сопоставимых по полу, возра-

сту и сопутствующим заболеваниям с больными 1-й и 2-й групп. Проведенное ранее многоцентровое исследование качества жизни по опроснику SF-36 позволило определить показатели здоровой популяции жителей России, соответствующих нашему исследованию по полу и возрасту, без хронической ишемии нижних конечностей. Вместе с тем эти пациенты имели различные заболевания опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, которые влияли на показатели качества их жизни [16].

Количественные результаты исследования обрабатывали статистически с использованием аналитического пакета приложения Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили по способу Шапиро–Уилка. При нормальном распределении статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Стьюдента. В случаях с распределением, отличающимся от нормального, применяли критерий Вилкоксона и Манна–Уитни. Вычисляли средние величины количественных показателей, стандартные ошибки и критерий согласия χ^2 Пирсона. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Состояние путей оттока по поверхностной бедренной, подколенной и берцовым артериям представлено в табл. 1.

Индекс путей оттока в 1-й группе составил $7,64 \pm 0,07$, а во 2-й — $7,58 \pm 0,08$ (достоверность различия показателей в группах $p > 0,05$). В обеих группах состояние дистального артериального русла было неудовлетворительным, что препятствовало выполнению прямых реконструктивных операций.

Количественная характеристика периферической гемодинамики и микроциркуляции у больных исследуемых групп до и после выполнения непрямого реваскуляризации представлена в табл. 2.

В ближайшем послеоперационном периоде у больных 1-й группы отмечались дистальный ангидроз, потепление дистальных отделов конечности, что является

Таблица 1

Характеристика состояния дистального русла

Характеристика дистального русла	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Окклюзия поверхностной бедренной и подколенной артерий, стеноз от 50 до 99% артерий стопы и голени; общая и глубокая бедренная артерии проходимы	13	65	12	60
Критический стеноз поверхностной бедренной, подколенной, берцовых и плантарных артерий от 50 до 99%; общая и глубокая бедренная артерии проходимы	7	35	8	40

одним из основных клинических проявлений прекращения симпатического влияния, и снижение интенсивности болевого синдрома.

В 1-й группе через 7 сут после выполнения поясничной симпатэктомии отмечено резкое увеличение притока артериального кровотока в микроциркуляторное русло. В последующем в течение 12 мес. интенсивность артериального кровотока, микроциркуляции и дистанция безболевого ходьбы постепенно уменьшалась. Во 2-й группе, наоборот, интенсивность артериального кровотока и микроциркуляции в течение 12 мес. постепенно увеличивалась.

В ближайшем послеоперационном периоде каких-либо специфических осложнений в обеих группах не было.

Первые клинические результаты применения различных видов лечения были оценены через 6 мес., затем через 12 мес.

Результаты оценки степени изменения клинического статуса пациентов по сравнению с таковым до операции представлены в табл. 3 по шкале R. Rutherford и соавт. [14], которая принята в качестве стандарта Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов.

Через 6 мес. у 16 (80%) больных 1-й группы было достигнуто умеренное и минимальное улучшение.

Таблица 2

Динамика показателей магистрального, объемного кровотока, перфузии тканей, дистанции безболевого ходьбы — диагностических критериев ($M \pm m$)

Диагностические критерии	1-я группа (n=20)				2-я группа (n=20)			
	до операции	через 7 сут	через 6 мес.	через 12 мес.	до операции	через 7 сут	через 6 мес.	через 12 мес.
РИ	$0,17 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,02^{\#}$	$0,36 \pm 0,06^{\#}$	$0,21 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,03^{\#}$	$0,41 \pm 0,02^{\#}$	$0,47 \pm 0,04^{**}$
ЛПИ	$0,31 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,03^{\#}$	$0,43 \pm 0,02^{\#}$	$0,39 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,04^{\#}$	$0,54 \pm 0,03^{\#}$	$0,59 \pm 0,05^{**}$
ФИ, %	$21,7 \pm 0,8$	$29,7 \pm 1,3^{\#}$	$27,1 \pm 0,8^{\#}$	$29,2 \pm 1,2$	$21,5 \pm 1,2$	$30,1 \pm 0,9^{\#}$	$32,2 \pm 1,1^{\#}$	$36,3 \pm 1,2^{**}$
Дистанция безболевого ходьбы, метр	$45 \pm 4,5$	$53 \pm 6,5^{\#}$	$49 \pm 5,7^{\#}$	$46 \pm 3,3$	$43 \pm 4,7$	$54 \pm 6,1^{\#}$	$69 \pm 7,2^{\#}$	$78 \pm 7,4^{**}$

Примечание. Достоверность различия показателей: $\#$ — с показателями до операции ($p < 0,05$); ** — с показателями в 1-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 3

Изменение клинического статуса пациентов после проведенного лечения

Оценка, баллы	Эффективность	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
		через 6 мес.	через 12 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
+3	Значительное улучшение	-	-	-	-
+2	Умеренное улучшение	6 (30%)	4 (20%)	12 (60%)*	13 (65%)**
+1	Минимальное улучшение	10 (50%)	6 (30%)	7 (35%)	5 (25%)
0	Без изменений	1 (5%)	6 (30%)	1 (5%)	1 (5%)
-1	Минимальное ухудшение	2 (10%)	1 (5%)	-	1 (5%)
-2	Умеренное ухудшение	-	1 (5%)	-	-
-3	Значительное ухудшение	1 (5%)	2 (10%)	-	-

Примечание. Достоверность различия показателей: * — с показателями в 1-й группе через 6 мес. по критерию χ^2 Пирсона ($p < 0,05$); ** — с показателями в 1-й группе через 12 мес. по критерию χ^2 Пирсона ($p < 0,05$).

У 4 (20%) пациентов симпатэктомия не дала эффекта; при этом у 1 (5%) больного развилась гангрена конечности, потребовавшая выполнения высокой ампутации. У больных 2-й группы через 6 мес. после выполнения не прямой комбинированной реваскуляризации улучшение клинического статуса достигнуто у 19 (95%) больных; лишь у 1 (5%) больного операции были неэффективными, однако прогрессирование ишемии не развилось. Через 12 мес. у 10 (50%) больных 1-й группы сохранялась позитивная динамика течения заболевания. У 6 (30%) пациентов клинический статус возвратился к дооперационному уровню. Прогрессирование ишемии конечности наблюдалось у 4 (20%) больных, 2 (10%) из которых потеряли конечность. Конечность удалось сохранить у 17 (85%) больных.

У больных 2-й группы через 12 мес. после выполнения не прямой комбинированной реваскуляризирующей операции отмечена позитивная динамика клинического статуса — у 18 (90%) больных. Лишь у 2 (10%) не прямая комбинированная реваскуляризация не дала эффекта. Вместе с тем у всех 20 (100%) больных конечность удалось сохранить.

Результаты оценки качества жизни у пациентов представлены на рис. 3.

Параметры качества жизни у здоровых добровольцев оценивались на их субъективных ощущениях. Добровольцы были аналогичны по возрасту и полу больным исследуемых групп, которые преимущественно были пожилого возраста. Поэтому у здоровых добровольцев отмечался болевой синдром, обусловленный сопутствующими заболеваниями позвоночника и суставов.

До оперативного лечения у больных отмечено снижение в 2–2,5 раза основных показателей качества жизни. После выполнения симпатэктомии у больных 1-й группы зарегистрировано повышение всех показателей качества жизни в 1,3–1,5 раза, а у больных 2-й группы после комбинированного лечения — в 1,7–2 раза.

Интегральные показатели качества жизни во 2-й группе стали выше, чем в 1-й: физический компонент здоровья — на 8,2%, а психологической — на 5,1%.

Обсуждение

Анализ эффективности поясничной симпатэктомии при III стадии хронической ишемии нижних конечностей показал ее зависимость от сроков выполнения операции. В ближайшем послеоперационном периоде возникает двукратное увеличение артериального притока в микроциркуляторное русло ишемизированной конечности, что нормализует обменные процессы в тканях. Через 6 мес. после операции показатели артериального кровотока и микроциркуляции начинают медленно снижаться, а через 12 мес. они незначительно превышают дооперационный уровень. Поэтому при развитии критической ишемии нижних конечностей симпатэктомия должна дополняться другими способами не прямой реваскуляризации.

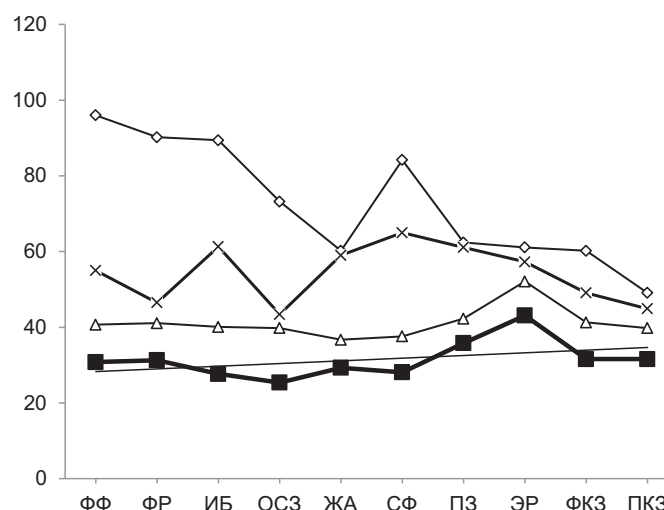


Рис. 3. Качество жизни у здоровых добровольцев и больных исследуемых групп:

ФФ — физическое функционирование; ФР — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; ИБ — интенсивность боли; ОСЗ — общее состояние здоровья; ЖА — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; ПЗ — психическое здоровье; ЭР — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ФКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психический компонент здоровья.

1 — здоровые добровольцы; 2, 5 — больные до операции; 3 — 1-я группа через 12 мес.; 4 — 2-я группа через 12 мес.

Через 7 сут после имплантации аутоклеток в ишемизированную конечность не зарегистрировано позитивного влияния на артериальный кровоток и микроциркуляцию. После имплантации в ишемизированную конечность аутоклеток костного мозга через 6 мес. показатели артериального кровотока и микроциркуляции не имеют статистически достоверных различий с показателями у больных, у которых выполнена изолированная симпатэктомия, что свидетельствует о не-большом позитивном влиянии клеток костного мозга через 6 мес. после операций. Проведенные ранее клинические исследования показали, что через 6 мес. после имплантации аутоклеток костного мозга новая капиллярная сеть находится в процессе формирования, а положительное влияние обусловлено выделением из них ангиогенных цитокинов и ростовых факторов эндотелия сосудов, фибробластов и др. [17]. Основным индуктором ангиогенеза является гипоксия тканей, которая стимулирует выделение ангиогенных цитокинов, из которых наибольшее значение имеет фактор роста эндотелия сосудов. Последний увеличивает проницаемость сосудов и вызывает экстравазацию белков плазмы, что создает условия для миграции эндотелиальных клеток-предшественников. Пролиферация и миграция этих клеток обусловлены воздействием фактора роста эндотелия сосудов. Эндотелиальные клетки образуют тяжи с последующим формированием внутреннего просвета за счет истончения эндотелиальных клеток и слияния с сопутствующими капиллярами, что приводит к образованию новой капиллярной сети [18].

Через 12 мес. после комбинированной реваскуляризации отмечено статистически достоверное позитивное влияние дополнительной трансплантации аутоклеток костного мозга на артериальный кровоток и микроциркуляцию в ишемизированной конечности, что позволило прервать прогрессирование критической ишемии, повысить клинический статус и улучшить качество жизни больных. Следует подчеркнуть, что ни у одного больного после имплантации аутоклеток костного мозга не было зарегистрировано побочных реакций и специфических осложнений, что соответствует данным литературы о безопасности этого метода лечения [19].

Вывод

При III стадии хронической критической ишемии нижних конечностей через 12 мес. после выполнения комбинированной непрямой реваскуляризации артериальный приток в микроциркуляторное русло увеличивается в 2 раза, что приводит к позитивной динамике течения заболевания у 90% больных, повышает физический компонент здоровья пациентов на 9,2%, психологический — на 5,1% и позволяет избежать ампутации конечности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавриленко А.В., Олейник Е.М. Эффективность применения генно-инженерных конструкций VEGF165 в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Анналы хирургии*. 2015;6:5–9.
2. Васильченко Е.М., Золотов Г.К. Показатели выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий не диабетического генеза после ампутации нижних конечностей. Популяционное исследование. *Анналы хирургии*. 2012;3:45–8.
3. Сапелкин С.В., Кузнецов М.Р. Консервативное лечение больных с заболеваниями периферических артерий: возможности и существующие проблемы. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(4):169–75.
4. Петухов А.В. Непрямая реваскуляризация нижних конечностей у больных с дистальной формой ХОЗАНК. *Журнал ГрГМУ*. 2010;2:141–5.
5. Косаев Дж.В., Будагов И.К., Намазов И.Л. Клинические и патогенетические аспекты операции реваскуляризирующей остеотрепанации у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны»*. 2013;4:19–24.
6. Кохан Е.П., Пинчук О.В. Размышления о поясничной симпатэктомии. Годы и практика. К 90-летию применения метода в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(2):186–90.
7. Zechlinski J.J., Hieb R.A. Lumbar sympathetic neurolysis: how to and when to use? *Tech. VascInterv. Radiol.* 2016;19(2):163–8.
8. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Соловьев И.А. Роль ангиогенеза в норме и патологии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2001;5(1):92–7.
9. Fadini G.P., Agostini C., Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):10–7.
10. Onodera R., Teramukai S., Tanaka S. Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(2):278–84.
11. Stolzinger A., Jones E., McGonagle D., Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. *Mech. Ageing. Dev.* 2008;129 (3):163–73.
12. Raval Z., Losordo D.W. Cell therapy of peripheral arterial disease: from experimental findings to clinical trials. *Circ. Res.* 2013;112 (9):1288–92.
13. Суковатых Б.С., Итинсон А.И., Князев В.В., Магомедалиева К.С., Савчук О.Ф. Диагностические и лечебные возможности химической десимпатизации у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;14(3):32–6.
14. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S., Lones D.N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J. Vasc. Surg.* 1997;26: 516–38.
15. *Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей*. Москва, 2013 г.
16. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;1:36–48.
17. Lawall H., Bramlage P., Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb. Haemost.* 2010;103(4):696–709.
18. Wahlberg Eric. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2006;38(1):198–203.
19. Gabr H., Hedayet A., Imam U., Nasser M. Limb salvage using intramuscular injection of unfractionated autologous bone marrow mononuclear cells in critical limb ischemia: a prospective pilot clinical trial. *Exp. Clin. Transplant.* 2011;9 (3):197–202.

REFERENCES

1. Gavrilenko A.V., Oleynik E.M. The effectiveness of the use of genetic engineering constructs VEGF165 in the complex treatment of chronic lower limb ischemia. *Annaly khirurgii*. 2015;6:5-9. (in Russian)
2. Vasil'chenko E.M., Zolotov G.K. Survival rates for patients with peripheral artery disease of non-diabetic origin after amputation of the lower extremities. Population study. *Annaly khirurgii*. 2012;3:45–48. (in Russian)

3. Sapelkin S.V., Kuznetsov M.R. Conservative treatment of patients with peripheral arterial disease: possibilities and existing problems. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2016;22(4):169–75. (in Russian)
4. Petukhov A.V. Indirect revascularization of the lower extremities in patients with distal PAD. *Zhurnal GrGMU*. 2010;2:141–5. (in Russian)
5. Kosaev Dzh.V., Budagov I.K., Namazov I.L. Clinical and pathogenetic aspects of the operation of revascularizing osteotomies in patients with critical lower limb ischemia. *Nauchno-meditsinskiy zhurnal «Vestnik Avitsenny»*. 2013;4:19–24. (in Russian)
6. Kokhan E.P., Pinchuk O.V. Reflections about the lumbar sympathectomy. Years and practice. To the 90th anniversary of the using the method in Russia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017;23(2):186–190. (in Russian)
7. Zechlinski J.J., Hieb R.A. Lumbar sympathetic neurolysis: how to and when to use? *Tech. VascInterv. Radiol*. 2016;19(2):163–8.
8. Shevchenko Yu.L., Matveev S.A., Solov'ev I.A. The role of angiogenesis in normal and pathological conditions. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2001;5(1):92–97. (in Russian)
9. Fadini G.P., Agostini C., Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):10–7.
10. Onodera R., Teramukai S., Tanaka S. Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis. *Bone. Marrow. Transplant*. 2011;46(2):278–84.
11. Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. *Mech. Ageing. Dev*. 2008;129(3):163–73.
12. Raval Z., Losordo D.W. Cell therapy of peripheral arterial disease: from experimental findings to clinical trials. *Circ. Res*. 2013;112(9):1288–302.
13. Sukovatykh B.S., Itinson A.I., Knyazev V.V., Magomedalieva K.S., Savchuk O.F. Diagnostic and therapeutic possibilities of chemical desympathization in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2008;14(3):32–36. (in Russian)
14. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Jonhston K.W., Porter J.M., Ahn S., Lones D.N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J. Vasc. Surg*. 1997;26:516–38.
15. *National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities*. Moscow, 2013. (in Russian)
16. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. Population quality of life indicators according to the SF-36 questionnaire (the results of the “MIRAGE” multicenter study of quality of life) *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;1:36–48. (in Russian)
17. Lawall H., Bramlage P., Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb. Haemost.* 2010;103(4):696–709.
18. Wahlberg Eric. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia. *J. Vasc. Surg*. 2006;38(1):198–203.
19. Gabr H., Hedayet A., Imam U., Nasser M. Limb salvage using intramuscular injection of unfractionated autologous bone marrow mononuclear cells in critical limb ischemia: a prospective pilot clinical trial. *Exp. Clin. Transplant*. 2011;9(3):197–202.

Поступила 25.09.19
Принята в печать 26.11.19

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2020

Таяutiна Т.В.¹, Багмет А.Д.¹, Недашковская Н.Г.²

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СТРУКТУРЕ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», 344029, Ростов-на-Дону, Россия

В настоящее время, по данным ВОЗ, около 350 млн человек в мире страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). По всемирной статистике, ХОБЛ занимает второе место среди всех неинфекционных заболеваний. Определены место и социально-экономическая значимость ХОБЛ в структуре пульмонологических заболеваний в Ростовской области. Обоснована необходимость применения единых диагностических критериев, стандартизации проводимых эпидемиологических и экономических исследований, необходимых для оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; социально-экономическая значимость; структура пульмонологической патологии; прямые медицинские затраты.

Для цитирования: Таяutiна Т.В., Багмет А.Д., Недашковская Н.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких в структуре пульмонологической патологии в Ростовской области. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):56–60.
DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-56-60>

Для корреспонденции: Таяutiна Татьяна Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебно-профилактического факультета; e-mail: tarus76@mail.ru

Tayutina T.V.¹, Bagmet A.D.¹, Nedashkovskaya N.G.²

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE STRUCTURE OF PULMONOLOGICAL PATHOLOGY OF ROSTOV REGION

¹Rostov state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russia

²Regional Clinical Hospital № 2, 344029 Rostov-on-Don, Russia

Nowadays, according to WHO, about 350 million people worldwide suffer from chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It takes second place among all not infectious pathologies according to world statistics. The place and socio-economic significance of COPD in the structure of pulmonological pathology in the Rostov Region was determined. The necessity of correct interpretation of the concept of COPD, application of uniform diagnostic criteria, standardization of epidemiological and economic researches necessary to assess the true damage caused by this disease is confirmed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; social economic significance; structure of pulmonological pathology; direct medical expenses.

For citation: Tayutina T.V., Bagmet A.D., Nedashkovskaya N.G. Chronic obstructive pulmonary disease in the structure of pulmonological pathology of Rostov Region. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):56–60. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-56-60>

For correspondence: Tatiana V. Tayutina — MD, PhD, DSc, associate professor of the Department of polyclinic therapy of the faculty of medicine and prevention; e-mail: tarus76@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 19.11.19

Accepted 26.11.19

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Рост распространенности ХОБЛ в последнее десятилетие, особенно отчетливо проявляющийся в развитых и развивающихся странах, по мнению ученых, обусловлен прежде всего повышением частоты табакокурения по всему миру и изменениями возрастной структуры населения («постарение населения»). По данным проведенных международных исследований, среди людей старше 40 лет распространенность ХОБЛ составляет 9–10%. Среди курильщиков этот по-

казатель достиг 15,4%, в то время как средняя распространенность ХОБЛ в общей популяции регистрируется на уровне 7,6% [1]. Табакокурение является одним из наиболее агрессивных и распространенных факторов риска развития ХОБЛ.

Имеющиеся сведения о распространенности ХОБЛ обусловлены различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных [2–7].

Объективной характеристикой эпидемиологической значимости заболевания являются показатели заболе-

ваемости и смертности. В настоящее время, по данным ВОЗ, около 350 млн человек в мире страдают ХОБЛ. Она занимает второе место среди всех неинфекционных заболеваний. По всемирной статистике, заболеваемость ХОБЛ прогрессивно растет, и ХОБЛ является единственной причиной смерти, по которой с каждым годом увеличивается число регистрируемых случаев. По прогнозам ВОЗ, к 2040 г. ХОБЛ станет третьей наиболее распространенной причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования — изучение места и социально-экономической значимости ХОБЛ в структуре пульмонологических заболеваний в Ростовской области.

Материал и методы

Проанализирована структура пульмонологических заболеваний по статистическим данным пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» за последние 5 лет. Пульмонологическое отделение создано на базе аллергологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», которое исходно функционировало с 1981 г. В связи с изменением структуры больницы с 1 июля 2016 г. изменен коечный фонд отделения, и в настоящий момент функционирует 55 коек, из них 30 коек пульмонологического профиля, 20 коек круглосуточного стационара аллергологического профиля и 5 коек дневного стационара.

Для оценки влияния ХОБЛ на бюджет использовался вид клинико-экономического анализа — анализ «стоимости болезни» (COI — cost of illness) с учетом только прямых затрат государства. Этот метод используется для изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на определенном этапе, так и на всех этапах оказания медицинской помощи. Этот анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских технологий и применяется для изучения типичной практики ведения больных с каким-либо заболеванием [8, 9].

Прямые затраты включают в себя расходы, понесенные системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи. Непрямые, или косвенные, затраты связаны с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием или же с производственными потерями, которые несут ухаживающие за пациентом члены его семьи или друзья [9, 10].

Результаты и обсуждение

Система оказания специализированной медицинской помощи определяется заболеваемостью, структурой городского и сельского населения, уровнем развития помощи и социально-экономической целесообразностью. Создаваемые и функционирующие учреждения здравоохранения предусматривают преемственность в работе на разных этапах. Основой этих взаимосвязей является правильно организованная первичная медико-санитарная помощь (ПМСП), в которой аккумулируются социальная профилактика и традиционное здравоохранение [11–14]. В этой связи изучение тенденций состояния здоровья населения, анализ качества и доступности медицинской помощи позволяет выдвинуть ряд предложений, направленных на формирование новых и совершенствование имеющихся моделей организации и управления с учетом современных требований внедрения в практику рациональных форм и методов лечебно-профилактической помощи, в том числе в области пульмонологии [15–18].

Анализ результатов работы пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» в период с 2014 по 2018 г. показал, что количество пролеченных больных остается практически стабильным на протяжении пяти лет за счет оптимизации коечного фонда отделения (табл. 1). В структуре госпитализированных больных практически половину составляют жители города.

Изменение здоровья горожан является не только показателем экологического состояния города, но и важнейшим социально-экономическим его следствием. Число факторов, воздействующих на человека, в городе велико, а продолжительность этого воздействия значительно меньше. Следовательно, городские популяции подвергаются более мощному экологическому стрессу.

Оценка показателей работы отделения выявила уменьшение среднего койко-дня за счет более четкого взаимодействия с диагностическими службами и избирательного индивидуального подхода к длительности терапии (табл. 2).

Анализируя показатели летальности в отделении за 5-летний период, следует отметить, что в 2016 г. отмечался незначительный рост этого показателя, что связано с тяжелой эпидемией гриппа и поступлением в разгар эпидемии пациентов с клинической кар-

Таблица 1

Количество больных, пролеченных в пульмонологическом отделении ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» в период с 2014 по 2018 г.

Категория	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Общее количество пролеченных больных	1503	1459	1485	1443	1456
В том числе:					
больные пульмонологического профиля	362	446	566	565	651
жители Ростова-на-Дону	49,5%	51,1%	43,4%	51,2%	44,8%
жители Ростовской области	50,3%	48,4%	56,6%	48,8%	53%
больные, переведенные по санавиации из районов области	12	14	28	34	18

Таблица 2

Показатели работы пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» в период с 2014 по 2018 г.

Показатель	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Число коек	60 (с 01.05.14 г. — 55)	55	55	55	55
Пролечено больных	1503	1459	1485	1443	1456
Умерли	5, из них 4 пульмонологического профиля и один аллергологического	6 пульмонологического профиля	7, из них 6 пульмонологического профиля и один аллергологического	3 пульмонологического профиля	3, из них 2 пульмонологического профиля и один аллергологического
Оборот койки, ЕД	28,2	28,8	29,7	29,0	29,4
Средний койко-день	14,3, из них аллергологических — 14,0, пульмонологических — 15,3	14,5, из них аллергологических — 14,6, пульмонологических — 14,2	12,3 из них аллергологических — 11,7, пульмонологических — 13,3	12,1, из них аллергологических — 10,8, пульмонологических — 14,3	11,8, из них аллергологических — 11,3, пульмонологических — 12,5
Летальность	0,3	0,4	0,5	0,2	0,2
Работа койки	415	416,4	365,7	352,2	347,5

тиной вирусно-бактериальной тотальной пневмонии и ОРДС и соответствующих летальных осложнений. В 2017 и 2018 гг. летальность сохранялась на низком уровне, что обусловлено улучшением маршрутизации и своевременности оказания медицинской помощи, предотвращения эпидемии гриппа за счет адекватной вакцинации пациентов групп риска.

Наибольший интерес представляет структура пульмонологической патологии у пациентов, проходящих лечение в пульмонологическом отделении в 5-летний период.

Анализируя показатели, представленные в табл. 3, следует указать, что отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных с тяжелыми заболеваниями, что соответствует статусу отделения. Практиче-

ски половину пациентов составляют больные бронхиальной астмой, причем это как первичная диагностика бронхиальной астмы, так и лечение пациентов области с тяжелым течением заболевания. В динамике уменьшается количество больных с астматическим статусом, что связано с преимуществом в лечении больных на поликлиническом уровне. Стабильно высокие цифры больных, получивших АСИТ.

Особый интерес представляет оценка динамики количества больных, выписанных с диагнозом ХОБЛ и хронического бронхита.

Отмечена тенденция к уменьшению количества больных хроническим бронхитом с 31,8 % (максимально в 2015 г.) до 11,2 % (минимально в 2018 г.), что связано с качественной работой пульмонолога поликлиники

Таблица 3

Структура патологии (количество больных, выписанных из пульмонологического отделения с указанным диагнозом) (к/с+д/с)

Диагноз при выписке	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Бронхиальная астма	707	712	774	864	796
Астматический статус	0	1	0	0	0
Хронический бронхит	56	98	61	58	35
ХОБЛ	110	142	80	77	73
Пневмония	63	71	167	117	164
Грипп с пневмонией	2	1	15	1	1
Тромбоэмболия легочной артерии	10	19	26	24	23
Пневмокониозы	4	5	2	0	1
Бронхоэктатическая болезнь	6	12	15	11	6
Абсцесс легких	-	-	2	10	9
Плевриты	1	4	8	7	9
Саркоидоз	52	55	61	49	62
Диссеминированные и интерстициальные процессы в легких	20	33	40	65	79
Кистозный фиброз	-	-	1	6	8
Злокачественные новообразования	5	3	1	2	1

по своевременному назначению адекватной терапии хронического бронхита, на фоне которой уменьшается число обострений, требующих стационарного лечения. Уменьшение количества больных ХОБЛ в динамике с 31,8% (максимально в 2015 г.) до 11,2% (минимально в 2018 г.) связано прежде всего не с истинным уменьшением количества лиц с этим заболеванием, а с трудностями дифференциальной диагностики. ХОБЛ относится к заболеваниям с прижизненной гиподиагностикой. Трудности постановки диагноза связаны прежде всего с отсутствием маркеров в начальной стадии заболевания. Кроме этого, возникают трудности при дифференциальной диагностике у больных с сопутствующей гиповентиляцией (есть признаки дыхательной недостаточности, но нет одышки), с бронхиальной астмой. Вместе с тем следует отметить, что пациенты с ХОБЛ часто госпитализируются в крайне тяжелом состоянии — в 2016 и 2017 гг. у двух госпитализированных пациентов не удалось справиться с тяжелой дыхательной недостаточностью, что привело к летальному исходу.

После увеличения в структуре отделения количества пульмонологических коек увеличилось количество больных пневмониями — с 17,4% (минимально в 2014 г.) до 29,5% (максимально в 2016 г.), плевритами — с 0,3% (минимально в 2014 г.) до 1,4% (максимально в 2018 г.), с интерстициальными заболеваниями легких.

Эксперты Европейского респираторного общества считают, что адекватное лечение, требующее значительных финансовых затрат, может значительно улучшить качество и продолжительность жизни больных, страдающих ХОБЛ. Немногочисленные сообщения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным и менее 20% — на амбулаторную [11]. Установлено, что 73% расходов при ХОБЛ приходится на 10% больных с тяжелым течением заболевания.

Согласно тарифному соглашению об оплате медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, в Ростовской области средний размер финансового обеспечения стационарной медицинской помощи, оказываемой медицинскими организациями, составляет 5327,04 руб. В среднем средняя стоимость курса стационарного лечения больного с пульмонологической патологией составляет 23 159,97 руб. На основании имеющейся информации была рассчитана одна из составляющих прямых затрат государства — затраты на госпитализацию больных ХОБЛ; в 2018 г. этот показатель в среднем составила 1 690 677,81 руб. Несмотря на то что наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания, не стоит забывать, что в структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ только 77% затрат приходится на госпитализацию, а 21% — на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% — на СМП. Таким образом, результаты проведенного исследования показали,

что экономическое бремя ХОБЛ остается значительным, несмотря на то что любые расчеты по прямым медицинским затратам недостаточно отражают их реальную величину для общества, так как не учитывают экономический вклад в медицинскую помощь членов семьи больного. Считается, что прямые медицинские затраты менее значимы, чем влияние ХОБЛ на трудовую и бытовую активность. Когда человеческие ресурсы станут наиболее важным достоянием, ХОБЛ будет представлять существенную проблему для экономики страны.

Заключение

Анализ статистических данных работы пульмонологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2» за 5 лет позволяет сделать вывод, что медико-социальная значимость ХОБЛ в Ростовской области остается достаточно высокой, по количеству госпитализируемых пациентов ХОБЛ занимает третье место, уступая ведущие позиции бронхиальной астме и пневмониям, хотя есть основания полагать, что реальное место этой нозологической формы в структуре пульмонологической патологии в Ростовской области значительно выше, учитывая недостаточный охват населения специализированной пульмонологической помощью и прижизненную гиподиагностику заболевания. Правильная трактовка понятия ХОБЛ, применение единых диагностических критериев являются необходимыми условиями оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием.

Сегодняшний уровень знаний не позволяет ставить задачу излечения от ХОБЛ, но добиться эффективного лечения и тем самым предотвратить прогрессирование заболевания — реальная задача. Подсчитано, что современные затраты в системе здравоохранения и социального обеспечения при компенсации ущерба, нанесенного ХОБЛ здоровью населения, в 30–40 раз, а для работающих с профессиональными вредностями — в 50–80 раз превышают затраты на их предупреждение. Этот факт настоятельно требует разработки стратегии первичной, вторичной и третичной профилактики ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology*. 2004;9:458–65.
2. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006;28(3):523–32.
3. Halbert R.J., Isonaka S., George D. et al. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003; 123(5):1684–92.
4. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–68.
5. Hankinson J.L., Odencrantz J.R., Fedan K.B. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159:179–87.

6. Chapman K., Mannino D., Soriano J. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006;27: 188–207.
7. Российское респираторное общество. Официальный сайт. <http://www.pulmonology.ru/>
8. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007;370(9589):765–73.
9. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. *Клинико-экономический анализ*. Издание 3-е, дополненное, с приложениями. М.: НБЮДИА-МЕД; 2008.
10. Авксентьева М.В., Ильина Н.И. *Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации*. Отчет по исследованию за 2008–2009 годы. М.: 4TE ART, 2010.
11. Щепин О.П. О развитии здравоохранения Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013;5:3–7.
12. Биличенко Т.Н. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012;3:5–16.
13. Buist S. A. The Economic Burden of COPD. *Proceeding of the satellite symposium № 1 «The Impact of COPD»*. 9th European Respiratory Society Annual Congress. Madrid. 1999:8–11.
14. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*. 2014;22(5):331–47.
15. Джубанова Г.И., Ниязбакиева Г.М., Нускабаева Д.Н., Рауанова Т.Б., Тургумбаева Ф.Д. Анамнестические данные больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2015;3:147–9.
16. Краснова Ю.Н., Калягин А.Н. Экспертные подходы при заболеваниях органов дыхания с учетом новых классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы. *Заместитель главного врача*. 2016;2:36–43.
17. Газизянова В.М., Булашова О.В., Шайхутдинова З.А., Яфарова Р.А. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;5(12):15–20.
18. Низов А.А., Абросимов В.Н., Вьюнова А.Н., Пономарева И.Б. Оценка качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Клиническая медицина*. 2017;95(7):629–33.
3. Halbert R.J., Isonaka S., George D. et al. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003;123(5):1684–92.
4. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–68.
5. Hankinson J.L., Odencrantz J.R., Fedan K.B. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159:179–87.
6. Chapman K., Mannino D., Soriano J. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006;27: 188–207.
7. Russian respiratory society. Official site. <http://www.pulmonology.ru/>
8. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370(9589):765–73.
9. Vorob'yev P.A., Avksent'yeva M.V., Borisenko O.V. *Clinical and economic analysis*. Izdaniye 3-e, dopolnennoye, s prilozheniyami. Moscow: N'YUDIA-MED; 2008. (in Russian)
10. Avksent'yeva M.V., Il'ina N.I. *The socio-economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation*. Research report for 2008–2009. M.: 4TE ART, 2010. (in Russian)
11. Shchepin O.P. On the development of healthcare in the Russian Federation. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2013;5:3–7. (in Russian)
12. Bilichenko T.N. The main results of the development of specialized medical power for patients with a pulmonological profile in the Russian Federation for the period 2004–2010 *Pul'monologiya*. 2012; 3:5–16. (in Russian)
13. Buist S.A. The Economic Burden of COPD. *Proceeding of the satellite symposium № 1 «The Impact of COPD»*. 9th European Respiratory Society Annual Congress. Madrid. 1999:8.
14. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeyev S.N., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev Ye.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *RMZh*. 2014;22(5):331–47. (in Russian)
15. Dzhubanova G.I., Niyazbakiyeva G.M., Nuskabayeva D.N., Rauanova T.B., Turgumbayeva F.D. Anamnestic data of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2015;3:147–9. (in Russian)
16. Krasnova Yu.N., Kalyagin A.N. Expert approaches for respiratory diseases, taking into account the new classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2016;2:36–43. (in Russian)
17. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Shaykhutdinova Z.A., Yafarova R.A. Predicting the course of chronic heart failure in association with chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2019;5(12):15–20. (in Russian)
18. Nizov A.A., Abrosimov V.N., V'yunova A.N., Ponomareva I.B. Assessment of the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with cardiovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(7):629–33. (in Russian)

REFERENCES

Поступила 19.11.19
Принята в печать 26.11.19

Белялов Ф.И.

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», 664049, Иркутск, Россия

В статье обсуждаются вопросы применения медицинских решений, основанных на учете индивидуальных особенностей пациента и направленных на преодоление недостатков популяционного подхода. Тестирование генетических вариаций не позволяет существенно повысить эффективность лечения большинства заболеваний. Рассмотрены важность учета интересов и позиции пациента, достижения оптимального уровня физиологических показателей, дифференцированного лечения симптомов в зависимости от механизма, коморбидных соматических и психических заболеваний, роли факторов внешней среды, временных аспектов болезней, прогнозных оценок для выбора оптимальной лечебной программы.

Ключевые слова: индивидуализированная медицина; персонализированная медицина; точная медицина; лично-относительно-ориентированная медицина.

Для цитирования: Белялов Ф.И. Индивидуализированная медицина в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2020; 98(1):61–67. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-61-67>

Для корреспонденции: Белялов Фарид Исмагильевич — проф. кафедры геронтологии и гериатрии; e-mail: fbelyalov@mail.ru

Belialov F.I.

INDIVIDUALIZED MEDICINE IN CLINICAL PRACTICE

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, 664079, Irkutsk, Russia

Individualized medicine is developing conception of modern medicine which aimed for overcoming of weakness of evidence-based medicine. Genetic tests weren't able to improve outcomes of overwhelming majority of diseases. The role of patient's interests and position, optimal physiological parameters, physiology of symptoms, comorbidity, psychosomatics, environment, chronomedicine, and prognosis in optimal treatment of patient are discussed in the article.

Key words: individualized medicine; personalized medicine; person-centered medicine; precision medicine.

For citation: Belialov F.I. Individualized medicine in clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):61–67. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-61-67>

For correspondence: Farid I. Belyalov — MD, professor of the gerontology & geriatrics Department; e-mail: fbelyalov@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.05.19
Accepted 26.11.19

В последние десятилетия активное использование концепции медицины, основанной на доказательствах, привело к существенному повышению среднего уровня и улучшению качества медицинской помощи, снижению заболеваемости и смертности. Указанная концепция основана на популяционном подходе, когда методы диагностики и лечения апробируются в крупных рандомизированных и наблюдательных исследованиях с использованием сложных математических методов для выявления существенных различий.

Методы, получившие более надежные доказательства эффективности в больших группах пациентов, включаются в клинические рекомендации, которые разрабатывают экспертные группы профессиональных медицинских обществ с привлечением широкого круга авторитетных медицинских организаций и специалистов.

Вместе с тем у немалого количества пациентов рекомендованные методы диагностики и лечения не являются оптимальными, что связано с большими индивидуальными различиями пациентов, акцентом на усредненные показатели смертности и заболеваемости, а не на беспокоящие пациента симптомы и ухудшение

качества жизни [1, 2]. Последнее обстоятельство выгодно отличает альтернативную медицину и поддерживает ее популярность среди населения. Кроме того, результаты исследований на разных популяциях могут различаться, поэтому существуют большие вариации в рекомендациях различных медицинских обществ, например диапазон доли пациентов, которым показана терапия статинами, составил от 15 до 44% [3].

Понимание ограничений популяционного подхода привело к развитию направлений медицины, способствующих выбору более точной и эффективной терапии. Экспертные группы авторитетных медицинских организаций и обществ стали разрабатывать нормативные документы [1, 4–6].

Концепция персонализированной медицины (personalized medicine) ориентирована на применение диагностических тестов с целью выявления специфических биологических (генетических, молекулярных) маркеров, помогающих определить более эффективную терапию для конкретного пациента [1].

Чтобы исключить широкое применение термина «персонализированная медицина» для обозначения

различных вариантов индивидуализированной терапии, американский Национальный исследовательский совет (National Research Council) рекомендовал пользоваться термином «точная медицина» (precision medicine).

Концепция «4П-медицины» включает 4 основополагающих принципа: персонализация, прогнозирование, профилактика и партисипативность (вовлеченность) [7, 8]. Активно развивается концепция личностно-центрированной медицины (person-centered medicine), учитывающей предпочтения и ценности пациента для выработки клинических решений.

Чисто генетический подход не принес ощутимых клинических результатов. Попытки индивидуализировать лечение болезней сердца на основе фармакогенетического тестирования не улучшили результаты при выборе варфарина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, клопидогрела. Как известно, реализация генетического кода может существенно зависеть от многих факторов и условий.

Поэтому поиски повышения эффективности лечения включают индивидуализацию терапевтической программы на основе учета комплекса факторов, включая генетику, прогнозирование, коморбидные соматические и психические заболевания, этнические особенности, факторы внешней среды и образа жизни. Поскольку такой подход шире, чем определение персонализированной медицины, то в статье использован термин «индивидуализированная медицина».

Индивидуальный подход, хотя не имеет такой надежной доказательной базы, может обеспечить пациентам более комфортную и качественную жизнь, используя меньшие ресурсы [9, 10]. Не случайно, чем выше профессиональный уровень врача, тем больше принимается индивидуальных клинических решений.

Вместе с тем реализация индивидуальных клинических решений встречает большие трудности в отечественной практике, поскольку контроль качества медицинской помощи, подкрепленный штрафами и административными наказаниями, основан на соблюдении рекомендаций и стандартов.

Позиция, ценности, интересы пациента

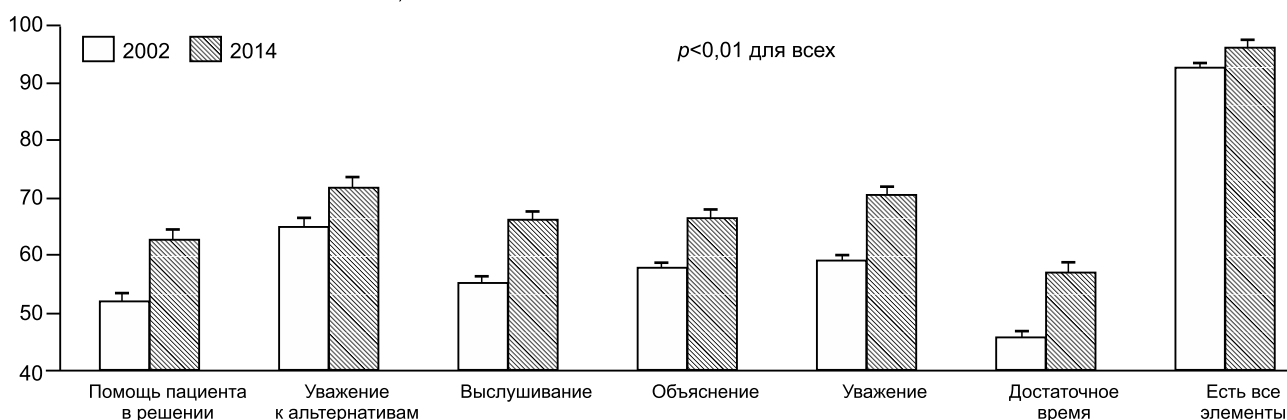
Личностно-ориентированная медицина направлена на учет позиции, системы ценностей и интересов пациента (см. рисунок). Для человека увеличение энергичности, физических возможностей, улучшение сна, устранение симптомов могут быть важнее, чем приведение показателя артериального давления (АД) к определенным величинам или снижение на несколько процентов виртуального риска за 10 лет.

Далеко не всегда пациент предпочитает небольшое увеличение вероятности прожить дольше, если ценой будет заметное ухудшение качества повседневной жизни, связанное с приемом нескольких таблеток, дающих побочные эффекты, и существенными затратами на лечение.

Другой пример — имплантированные устройства, вызывающие крайне неприятные электрические разряды, далеко не всегда связанные с остановкой сердечной деятельности, и хронический эмоциональный стресс. Нередко существует преувеличенное впечатление об эффективности имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Вместе с тем, по данным исследования SCD-HeFT, почти 64% пациентов могут прожить до 5 лет на медикаментозном лечении, а в группе с имплантированными устройствами — 71% [12]. Насколько важна такая небольшая разница для конкретного пациента В указанном исследовании лишь у 21% пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами в течение 2 лет были зарегистрированы разряды в связи с желудочковой тахикардией, а частота неадекватных разрядов лишь незначительно уступала частоте адекватных разрядов.

Медицинские решения, особенно связанные с инвазивными вмешательствами, должны приниматься пациентом на основе оценки пользы и возможного риска. Информация о возможных последствиях должна быть доступна лечащему врачу и пациенту. Речь идет не только о средних значениях в зарубежных странах, но и об истинной частоте периоперационных осложнений в определенном лечебном учреждении, что, как правило, недоступно. Оценка приемлемого уровня ри-

Положительные ответы по шкале SDM, %



Тенденции участия пациентов в принятии решений в США [11]

ска существенно зависит от особенностей пациента: вероятность периоперационной смерти в 1% случаев может быть незначительной для одного и очень высокой для другого.

Пациент должен осознать свою ответственность за состояние своего здоровья и быть самым активным помощником/участником. Важнейшее значение имеют мониторинг физиологических показателей (масса тела, артериальное давление — АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, пиковая скорость выдоха — ПСВ), понимание механизмов действия медикаментов и необходимости индивидуального подбора дозы и режима приема препаратов.

Оптимальные физиологические показатели

Стремление добиться у всех пациентов снижения показателей АД, ЧСС, гликемии, уровня холестерина и других физиологических показателей до рекомендованных цифр далеко не всегда оптимально с точки зрения субъективного состояния, качества жизни, рисков лечения, затрат на выполнение диагностических и лечебных мероприятий.

Сложности нахождения единого оптимального уровня физиологического показателя хорошо иллюстрируют многочисленные противоречивые исследования и научные споры по оптимальному показателю АД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [13–15]. Например, в известном исследовании SPRINT при интенсивной антигипертензивной терапии большее снижение АД ускоряет прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), что может перевесить потенциальную пользу у пациентов с имеющейся почечной дисфункцией и высоким риском ее прогрессирования [16].

У ряда пациентов сердечный выброс более эффективен и симптомы меньше при более высокой ЧСС, чем при ее снижении, как того требуют рекомендации. Более жесткий контроль гликемии может не снизить отдаленный риск неблагоприятных опасных для жизни событий, но повысить частоту симптомной и малосимптомной гипогликемии и соответственно ускорить ухудшение когнитивных функций и привести к другим неблагоприятным последствиям [17].

Высокая лабильность физиологических показателей свидетельствует о дисрегуляции систем управления организмом и представляет повышенный риск неблагоприятных событий. Однако медицинская наука не достаточно занимается разработкой оптимальных методов лечения при лабильном течении болезни, и поэтому пациенты вынуждены самостоятельно и весьма произвольно регулировать дозы препаратов.

Механизм развития симптомов

Предположительное знание механизма развития симптома может иметь решающее значение в эффективности лечения. Например, выраженная вариабельность порога физической нагрузки при стенокардии, провокация курением, холодом или гипервентиляцией

могут свидетельствовать о вазоспастической природе стенокардии и необходимости лечения антагонистами кальция. В этих случаях может быть нежелательным прием бета-блокаторов и аспирина, способных усилить спазм сосудов [18].

Часто причиной учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца является снижение порога ощущений (соматосенсорная амплификация), а не собственно аритмия. Этот феномен очевиден при сопоставлении дневника симптомов и данных холтеровского мониторирования. В этих случаях можно ожидать большего эффекта противотревожной, чем антиаритмической терапии. Близкой проблемой является приписывание даже небольшому АД важной роли в появлении головной боли.

Почти в 6% случаев причиной инфаркта миокарда являются не разрыв коронарной бляшки с тромбозом, а другие причины несоответствия потребности миокарда в кислороде и кровоснабжения (тахикардия, брадикардия, АГ, анемия, респираторная недостаточность) [19]. Очевидно, что в этих случаях традиционная активная противотромботическая и антиаритмическая терапия будет не столь оптимальным выбором, а может увеличить риск кровотечения.

Коморбидность

Эффективное лечение коморбидного заболевания может существенно повлиять на течение и прогноз основного заболевания [20]. Например, устранение фибрилляции предсердий с помощью медикаментов или абляции включает предсердные сокращения и таким образом уменьшает тяжесть сердечной недостаточности, улучшает качество жизни пациента. Коррекция анемии и улучшение респираторной оксигенации позволяют намного лучше контролировать преходящие эпизоды ишемии миокарда.

Вместе с тем стремление поддерживать уровень гормональной активности щитовидной железы в рамках референсных значений с помощью левотироксина может повысить частоту фибрилляции предсердий и стенокардии. А попытка снизить АД до «оптимального» показателя вызывает у пациента с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов головокружение и дискомфорт.

Если пациенту с несколькими заболеваниями специалисты будут назначать все, что требуют рекомендации, то пациент должен будет получать ежедневно более десяти препаратов. Последние не только уменьшают обычно ограниченные ресурсы, необходимые людям для жизни (питание, отдых, воспитание детей, улучшение условий проживания), но и приведут к труднопредсказуемым и далеко не всегда исследованным взаимодействиям химических веществ, возрастанию риска побочных эффектов. Запомнить даже основные потенциально опасные взаимодействия очень трудно, поэтому очень востребованы программы, позволяющие проанализировать назначенные препараты на предмет несовместимости.

Решение проблемы полипрагмазии весьма затруднительно, поскольку участковый/семейный врач должен взять на себя ответственность и рекомендовать отмену препарата, назначенного специалистом, объяснив последнему негативные последствия. Например, коррекция симптомов менопаузы или кровотечения при эндометриозе с помощью гормональных препаратов может быть очень опасна у пациенток с тромбозом глубоких вен или атеросклерозом.

В существующей отечественной системе охраны здоровья весьма затруднительно создавать мультидисциплинарные команды, которые должны действовать на постоянной основе в государственных поликлиниках и стационарах.

Психическое состояние

Исследования показывают, что психические расстройства повышают частоту и усиливают тяжесть, ухудшают прогноз соматических заболеваний, снижают трудоспособность и ухудшают качество жизни часто в большей степени, чем болезни внутренних органов [21]. Хорошо известно, что тревога часто сопровождается сердцебиением, дискомфортом и болью в груди, которые в свою очередь усиливают тревогу, вызывают страх остановки сердца и страх смерти.

Почти у каждого пятого пациента при консультировании в кардиоаритмологическом центре в Иркутске выявлены признаки психического расстройства (чаще тревожного). В этих случаях назначалась психотропная терапия, включая антидепрессанты, реже — транквилизаторы и нейролептики. Даже если нет убедительных данных о позитивном влиянии психотропной терапии на течение соматического заболевания, для пациента важно улучшение качества жизни, которого не всегда удается достичь при лечении повреждений внутренних органов.

Практикующие врачи нередко используют плацебо-эффект, который, по данным рандомизированных контролируемых исследований, наблюдается почти у трети пациентов и описан при инвазивных вмешательствах [22].

При обсуждении проблем со здоровьем у врача имеется хорошая возможность психотерапевтического воздействия на пациента, включая разъяснительную и поддерживающую терапию, направленную на устранение необоснованных опасений и мифов, связанных с неверной оценкой рисков и прогноза заболевания, создания условий для сотрудничества и соучастия пациента в решении его медицинских проблем.

Возраст, пол, раса

Особенностями диагностики и лечения у пациентов старшего возраста занимается гериатрическая наука, рекомендуемая при лечении уменьшить число лекарственных средств, которые назначаются в режиме осторожного титрования, учитывать уменьшение периода дожития и соответственно пользы терапии

с долгосрочными эффектами, учет когнитивных возможностей пациентов и старческой астении. В то же время высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний заметно увеличивает значение профилактического лечения.

Хотя исследование гендерных различий не внесло существенных изменений в существующие клинические рекомендации, в ряде случаев необходимо учитывать влияние пола. Например, известно, что пороговый уровень высокочувствительного тропонина, используемого для диагностики инфаркта миокарда, выше у мужчин (в 1,2–24 раза) и повышается с возрастом. В частности, 99-й перцентиль для высокочувствительного тропонина Т (Elecsys-2010) у мужчин и женщин составил 28 и 16 нг/л в исследовании ARIC, а для высокочувствительного тропонина I (ARCHITECT STAT TnI) — 35 и 13 нг/л соответственно в многоцентровом европейском исследовании [23, 24].

Существуют значимые физиологические особенности у представителей разных этнических групп. Например, выявлены различия рисков сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов и кровотечений у азиатов по сравнению с европейцами.

Так, смертность от болезней кровообращения в 2016 г. в Иркутской области составила 658 на 100 000 населения, в то время как в Республике Саха (Якутия) с более холодным климатом и пищевыми привычками, далеки от оптимальных, аналогичный показатель составлял всего 369 на 100 000 населения. Аналогичные данные приведены в популяционном американском исследовании: смертность от болезней сердца за 8-летний период у белых составила 210 на 100 000 населения, а в разных подгруппах азиатов — от 97 (у вьетнамцев) до 147 (у индийцев) на 100 000 населения [25].

Разве эти особенности следует игнорировать при определении необходимости пожизненного приема статинов для первичной профилактики? Как и привычный уклад жизни и диету эвенов, которые большую часть года мигрируют со стадами оленей.

Известна большая склонность азиатов к кровотечениям при назначении антитромботических средств [26], поэтому в ряде случаев может быть разумным использование меньших доз этих препаратов [27, 28].

Окружающая среда

Хорошо известна связь течения соматических болезней с метеорологическими факторами, загрязнением воздуха (поллютанты), городским шумом. Например, повышение концентрации твердых и жидких частиц диаметром до 2,5 мкм на каждые 5 мкг/м³ приводит к повышению частоты острых коронарных событий на 15% [29].

Показана устойчивая связь снижения окружающей температуры с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий [30, 31].

Такая информация для пациента может быть важной и способствовать выбору более оптимального места жи-

тельства. В то же время нужны доказательства того, что изменение окружающей среды на более благоприятную может снизить риски неблагоприятных событий.

Наследственность

Ранние сердечно-сосудистые заболевания у ближайших родственников пациента рассматриваются как важный фактор, повышающий риск развития ишемической болезни сердца и требующий более ранней и активной профилактики. Кроме того, часто пациенты помнят эти события и весьма озабочены возможностью повторить судьбу близкого человека.

В последние годы активно разрабатывается концепция точной медицины, включающая индивидуальный выбор химиотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями на основе определения вида генетической аномалии.

Опубликованы результаты исследований, показавшие возможность укорочения интервала QT после лечения мексилетином и ранолазином у пациентов с третьим генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT [32, 33].

Несмотря на определенные успехи, широкое внедрение генотипирования в клиническую практику — дело непростое, поскольку особенности генотипа реализуются в фенотипе совсем неоднозначно.

Ширится использование персонализированного подхода при разработке медикаментов. По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США — FDA, 27% одобренных в 2016 г. лекарственных средств являются персонализированными, учитывающими, в частности, генетические вариации метаболизирующих ферментов, наличие специфических биомаркеров клеток, направленных на коррекцию генетических аномалий при гемофилии, иммунодефицитах, недостатке определенных ферментов в организме человека [1].

Хронотерапия

Суточная вариабельность клинических проявлений болезни позволяет более рационально использовать лечебные ресурсы. Так, если у пациента имеются ночные эпизоды фибрилляции предсердий, часто бывает достаточно назначить одну таблетку аллапинина перед сном и контролировать аритмию. Если симптомы провоцируются нагрузкой, то можно предварительно принять таблетку бета-блокатора.

У некоторых пациентов эффект препарата (например, эналаприла) не сохраняется в течение всех суток, и требуется двукратный прием. Даже препараты для однократного приема имеют пик действия и интервалы с заметно сниженной концентрацией, поэтому порой оптимальный клинический эффект достигается двукратным приемом амлодипина.

Для более эффективного контроля состояния порой приходится варьировать величину утренней и вечерней доз препаратов.

Ежегодные сезонные эпизоды депрессии позволяют заблаговременно назначить антидепрессанты и контролировать проявления депрессии в течение 6–9-месячного курса лечения.

Прогнозирование

Развитие медицинского прогнозирования позволяет выделить сходные группы пациентов с низким и высоким риском неблагоприятных событий [34]. В первом случае часто бывает достаточно амбулаторного наблюдения, а в последнем — нужна активная медикаментозная и даже инвазивная терапия.

Широкое распространение в алгоритмах клинических решений получили шкалы — прогностические инструменты, значительно упрощенные и адаптированные для медицинской практики. В практике кардиолога широко используются HeartScore, PCE, GRACE, SYNTAX, RCRI, EuroSCORE, CHA2DS2VASc и др. Эти инструменты работают независимо от опыта, квалификации и интуиции врача.

Многочисленные шкалы, построенные по разным лекалам, постоянно обновляющиеся и конкурирующие друг с другом, в будущем должны быть заменены компьютерными системами, которые на основании указанных тестов позволят автоматически строить оптимальные динамические модели прогноза для имеющихся и будущих заболеваний конкретного человека.

Заключение

Индивидуальный подход к лечению пациентов обладает существенными преимуществами перед традиционным популяционным, однако сложен для реализации в существующей системе здравоохранения с оценкой качества медицинской помощи, ориентированной на соответствие назначенного обследования и лечения с указанным в нормативных документах, а не на результаты терапии.

В коммерческой медицине есть больше времени для принятия решений, возможность создания мультидисциплинарных команд, однако основная направленность на получение прибыли часто нивелирует имеющиеся преимущества.

Одним из перспективных путей реализации индивидуализированного лечения может быть развитие цифровой медицины с формированием электронной базы данных о состоянии здоровья пациента и программным подбором диагностических и лечебных решений, которые помогают врачу в наиболее эффективном и безопасном лечении конкретного пациента. Решение такой задачи облегчается наличием облачных технологий и возможностью централизованной обработки данных в едином центре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Personalized Medicine Coalition*. The Personalized Medicine Report. 2017.
2. Белялов Ф.И. Есть ли будущее у персонализированной медицины? *Клиническая медицина*. 2014;6:73–4.

3. Mortensen M.B., Nordestgaard B.G. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention in a Contemporary General Population. *Ann. Intern. Med.* 2018;168:85–92.
4. ACCF 2012 health policy statement on patient-centered care in cardiovascular medicine: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(23):2125–43.
5. Kirchhof P., Sipido K.R., Cowie M.R. et al. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2014;35:3250–3257.
6. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016;64(1):15–8.
7. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E. et al. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science.* 2004;306(5696):640–3.
8. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personalized medicine.* 2013;10(6):565–76.
9. Mills K.T., Obst K.M., Shen W. et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2018;168(2):110–20.
10. Fors A., Swedberg K., Ulin K., Wolf A., Ekman I. Effects of person-centred care after an event of acute coronary syndrome: Two-year follow-up of a randomised controlled trial. *Int. J. Card.* 2017;249(Supplement C):42–7.
11. Levine D., Landon B.E., Linder J. Trends in patient-perceived shared decision making among adults in the United States, 2002–2014. *Ann. Fam. Med.* 2017;15(6):552–556.
12. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:225–37.
13. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:2103–6.
14. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 2010;362(17):1575–85.
15. Kalkman D.N., Brouwer T.F., Vehmeijer J.T. et al. J Curve in patients randomly assigned to different systolic blood pressure targets. *Circulation.* 2017;136(23):2220.
16. Magriço R., Bigotte Vieira M., Viegas Dias C., Leitão L., Neves J.S. BP reduction, kidney function decline, and cardiovascular events in patients without CKD. *CJASN.* 2018;13(1):73–80.
17. Rhee S.Y. Hypoglycemia and Dementia. *Endocrinol. Metabol.* 2017;32(2):195–9.
18. Lim A.Y., Park T.K., Cho S.W. et al. Clinical implications of low-dose aspirin on vasospastic angina patients without significant coronary artery stenosis: a propensity score-matched analysis. *Int. J. Cardiol.* 2016;221:161–6.
19. Nestelberger T. et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Card.* 2017;70(13):1558.
20. Белялов Ф.И. *Лечение болезней в условиях коморбидности.* 10-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
21. Белялов Ф.И. *Психосоматика.* 7-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
22. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H-M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31–40.
23. Krintus M., Kozinski M., Boudry P. et al. Defining normality in a European multinational cohort: Critical factors influencing the 99th percentile upper reference limit for high sensitivity cardiac troponin I. *Int. J. Card.* 2015;187:256–63.
24. Gore M.O., Seliger S.L., Defilippi C.R. et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(14):1441–8.
25. Jose P.O., Frank A.H., Kapphahn K.I. et al. Cardiovascular disease mortality in asian americans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(23):2486–94.
26. Goto S., Zhu J., Liu L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia. *Am. Heart J.* 2014;168:303–309.
27. Liu T., Hui J., Hou Y. et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Low-Intensity Warfarin Therapy for East Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am. J. Card.* 2017;120(9):1562–7.
28. Choi K-N., Jin H-Y., Shin H-C. et al. Comparison of the Antiplatelet Effects of Once and Twice Daily Low-Dose Ticagrelor and Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Card.* 2017;120(2):201–6.
29. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M. et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014;348:f7412.
30. Schwartz B.G., Qualls C. Kloner R.A., Laskey W.K. Relation of total and cardiovascular death rates to climate system, temperature, barometric pressure, and respiratory infection. *Am. J. Cardiol.* 2015;116:1290–7.
31. Hensel M., Stühr M., Geppert D. et al. Relationship between ambient temperature and frequency and severity of cardiovascular emergencies: A prospective observational study based on out-of-hospital care data. *Int. J. Card.* 2017;228:55.
32. Mazzanti A., Maragna R., Faragli A. et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:1053–8.
33. Chorin E., Hu D., Antzelevitch C. et al. Ranolazine for congenital long-QT syndrome type III: experimental and long-term clinical data. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016;9:e004370.
34. Белялов Ф.И. *Прогнозирование и шкалы в кардиологии.* 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2019.

REFERENCES

1. *Personalized Medicine Coalition.* The Personalized Medicine Report. 2017.
2. Belialov F. Has personalized medicine the future?. *Klinicheskaya Meditsina.* 2014;73–4. (in Russian)
3. Mortensen M.B., Nordestgaard B.G. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention in a Contemporary General Population. *Ann. Intern. Med.* 2018;168:85–92.
4. ACCF 2012 health policy statement on patient-centered care in cardiovascular medicine: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59(23):2125–43.
5. Kirchhof P., Sipido K.R., Cowie M.R. et al. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2014;35:3250–3257.
6. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016;64(1):15–8.
7. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E. et al. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science.* 2004;306(5696):640–3.
8. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N.D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Personalized Med.* 2013;10(6):565–76.
9. Mills K.T., Obst K.M., Shen W. et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Int. Med.* 2018;168(2):110–20.
10. Fors A., Swedberg K., Ulin K., Wolf A., Ekman I. Effects of person-centred care after an event of acute coronary syndrome: Two-year follow-up of a randomised controlled trial. *Int. J. Card.* 2017;249(Supplement C):42–7.
11. Levine D., Landon B.E., Linder J. Trends in patient-perceived shared decision making among adults in the United States, 2002–2014. *Ann. Fam. Med.* 2017;15(6):552–6.
12. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:225–37.
13. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:2103–6.
14. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(17):1575–85.
15. Kalkman D.N., Brouwer T.F., Vehmeijer J.T. et al. J curve in patients randomly assigned to different systolic blood pressure targets. *Circulation.* 2017;136(23):2220.
16. Magriço R., Bigotte Vieira M., Viegas Dias C., Leitão L., Neves J.S. BP Reduction, Kidney Function Decline, and Cardiovascular Events in Patients without CKD. *CJASN.* 2018;13(1):73–80.
17. Rhee S.Y. Hypoglycemia and Dementia. *Endocrinol. Metabol.* 2017;32(2):195–9.
18. Lim A.Y., Park T.K., Cho S.W., et al. Clinical implications of low-dose aspirin on vasospastic angina patients without significant coronary artery stenosis: a propensity score-matched analysis. *Inter. J. Cardiol.* 2016;221:161–6.
19. Nestelberger T. et al. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Card.* 2017;70(13):1558.

20. Belialov F. Treatment of diseases in comorbidity. 10th ed. M: GEOTAR-media, 2016. (in Russian)
21. Belialov F. Psychosomatics. 7th ed. M: GEOTAR-media, 2018. (in Russian)
22. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H-M. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31–40.
23. Krintus M., Kozinski M., Boudry P, et al. Defining normality in a European multinational cohort: Critical factors influencing the 99th percentile upper reference limit for high sensitivity cardiac troponin I. *Int. J. Card.* 2015;187:256–63.
24. Gore M.O., Seliger S.L., Defilippi C.R. et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(14):1441–8.
25. Jose P.O., Frank A.H., Kapphahn K.I. et al. Cardiovascular disease mortality in asian americans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(23):2486–94.
26. Goto S., Zhu J., Liu L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia. *Am. Heart J.* 2014;168:303–9.
27. Liu T., Hui J., Hou Y. et al. Meta-Analysis of efficacy and safety of low-intensity warfarin therapy for east asian patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am. J. Card.* 2017;120(9):1562–7.
28. Choi K-N., Jin H-Y., Shin H-C. et al. Comparison of the antiplatelet effects of once and twice daily low-dose ticagrelor and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Card.* 2017;120(2):201–6.
29. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M. et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 2014;348:f7412.
30. Schwartz B.G., Qualls C., Kloner R.A., Laskey W.K. Relation of total and cardiovascular death rates to climate system, temperature, barometric pressure, and respiratory infection. *Am. J. Cardiol.* 2015;116:1290–7.
31. Hensel M., Stuhr M., Geppert D. et al. Relationship between ambient temperature and frequency and severity of cardiovascular emergencies: A prospective observational study based on out-of-hospital care data. *Int. J. Card.* 2017;228:55.
32. Mazzanti A., Maragna R., Faragli A. et al. Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:1053–8.
33. Chorin E., Hu D., Antzelevitch C. et al. Ranolazine for congenital long-QT syndrome type III: experimental and long-term clinical data. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016;9:e004370.
34. Belialov F. Prognosis and scores in cardiology. M: MEDpress-inform, 2019. (in Russian)

Поступила 02.05.19
Принята в печать 26.11.19

История медицины

© ФЕДОРОВ В.Э., ПОДЕЛЯКИН К.А., 2020

Федоров В.Э., Поделякин К.А.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ХИРУРГА В РАЗНЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭПОХИ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, Россия

Со времен древнего Вавилона существует профессия хирурга как один из самых сложных и опасных видов деятельности, уже в то время имелись нормы и правила, регулирующие действия врачей. В процессе развития медицины и общества контроль действий хирурга, включающий нормы нравственности и морали, религиозные и нормативно-правовые акты, менялся, переходя от смертной казни до полного освобождения от ответственности за неудачи в лечении или в случае смерти больного. Контроль деятельности врача приводил к постепенному совершенствованию законодательства, однако и в настоящее время появляются все новые аспекты врачебной деятельности, нуждающиеся в правовом урегулировании.

Ключевые слова: право; хирургия; ответственность; врачебная ошибка.

Для цитирования: Федоров В.Э., Поделякин К.А. Ответственность хирурга в разные исторические эпохи. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):68–74. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-68-74>

Для корреспонденции: Поделякин Константин Александрович — ординатор кафедры хирургии и онкологии; e-mail: nothingexcept@gmail.com

Fedorov V.E., Podelyakin K.A.

RESPONSIBILITY OF THE SURGEON IN VARIOUS HISTORICAL ERA

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russia

Since the emergence of the profession of a surgeon, as one of the most complex and dangerous types of activities, there have been various norms and rules governing the behavior of doctors. In the process of development of medicine and society, the control of the surgeon's actions, including ethical and moral standards, religious and regulatory legal acts, changed, passing from the death penalty to full release from liability for failure in treatment or in the event of the patient's death. Public and state control over the doctor's activities led to a gradual improvement of the legislation, however, even now new aspects of medical activity that need legal regulation are emerging.

Keywords: law; surgery; responsibility; malpractice.

For citation: Fedorov V.E., Podelyakin K.A. Responsibility of the surgeon in various historical era. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(1):68–74. DOI <http://dx.doi.org/10.34651/0023-2149-2020-98-1-68-74>

For correspondence: Konstantin A. Podelyakin — resident of Department of surgery and oncology; e-mail: nothingexcept@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Fedorov V.E., <https://orcid.org/0000-0003-4980-0829>

Podelyakin K.A., <https://orcid.org/0000-0002-1583-3318>

Received 06.10.19

Accepted 26.11.19

Профессия хирурга всегда относилась к самым сложным видам медицинской деятельности [1]. Возможно, именно поэтому она всегда считалась самой почитаемой и элитарной, но одновременно одной из самых тяжелых, в том числе и в отношении криминализации результатов и реакции общества, а также его сограждан на неудачи лечения [2]. Поэтому история хирургии всегда была неразрывно связана с правовыми и этическими порядками и нормами, хотя отношение к врачебным ошибкам в разные времена менялось [3].

Опасность наказания и порицания постоянно преследовала врачей — общество и его заинтересованные

граждане тщательно следили за результатами лечения. В связи с этим можно с полной ответственностью сказать, что уже тогда эту профессию можно было назвать опасной не только для пациента, но и для целителя [4]. С возникновением государства деятельность врачей стала строго регламентироваться, но сначала это происходило с помощью различных подзаконных норм — больше моральных и религиозных, которые можно еще называть аналогами этических правил. Хотя в древние годы законодательство уже появилось, но лекарская деятельность в него «вошла» не сразу и не окончательно.

Результаты лекарской деятельности определяли по конкретным законам, а решение могло определяться царем — руководителем государства: он решал, карать или миловать. В своде законов вавилонского царя Хаммурапи содержались, что в случае успешной операции хирургу полагалось денежное вознаграждение: «если лекарь срастил сломанную кость у человека или же вылечил больной сустав, то больной должен был заплатить лекарю пять сиклей серебра». Но, «если врачеватель сделал свободному человеку сильный надрез бронзовым ножом и тем умертвил этого человека ножом или погубил глаз этого человека, ему надлежит отрезать руку» [5].

В Древнем Египте существовал свод других законов, изложенных в «Священной книге Египта». Из него следовало, что врачи могли отказаться от лечения, считая болезнь неизлечимой, а также, следуя существующим законам, объяснить неблагоприятный исход лечения следующим образом: «больной умер по всем правилам врачебного искусства» [6].

В Древней Греции лекарским ремеслом занимались многие философы, считающие, что тело и душа связаны между собой посредством влияния на организм некоторых жидкостей. Влияя на них, можно лечить людей. Как правило, исследования проводились под крышей аристократического дворца, поэтому и проведение различных видов лечения считалось проявлением изнеженности и роскоши. Ответственность за результаты врачеватель-философ нес и перед обществом, и перед своим покровителем, который карал или миловал. Иногда уровень мастерства таких лекарей был настолько высок и они ценились настолько высоко, что освобождались от ответственности, если больной умирал, несмотря на усилия лечащего [7].

В Древнем Риме вплоть до II века до н.э. врачей-профессионалов как таковых не было. Поэтому Законы двенадцати таблиц предостерегали врачевателей: «если причинить членовредительство и не помириться с потерпевшим, то пусть и ему самому будет причинено то же самое», в другом случае «вредителя» можно было покарать смертью [3, 8]. По данным некоторых авторов, тогда врачеванием занимались греческие рабы-медики, ставшие позднее за свои заслуги вольноотпущенными гражданами. Начало различных хирургических видов лечения травм положили многочисленные войны, ведущиеся Византийской империей со всеми соседями, в которых часто и перенималось искусство лечения ран и травм. Информацию черпали от поработанных в битвах воинов. Высокий и культурный уровень такого раба повышал его статус у хозяина. Рабовладелец даже мог отпускать своего раба на заработки, а некоторые из них за свои заслуги становились вольноотпущенными [3, 8].

Позднее приезжие иноземцы, рабы из военнотружеников и вольноотпущенные граждане постепенно создавали врачебный социум, куда входили и архиятры — главные врачи, наблюдавшие за госпиталями,

где лечили раненых, врачами бань-терм, а также городских инфраструктур. Ответственность за результаты лечения была разной в зависимости от отношения к гражданству данного лекаря. Больницы признавались субъектом специальных имущественных отношений, но только в случае их признания или организации посредством специального акта со стороны властей, а полномочия у них были достаточными. Они были очень узкими и, как правило, само существование госпиталя было производным от более значимого публично-правового субъекта — главным образом церкви, представленной окружной церковной властью [7]. Поэтому больницы часто называли именами святых.

В учебнике по римскому праву О.А. Омельченко [9] писал, что в ту эпоху для наступления последствий частноправовой ответственности должно обязательно быть «...наличие вины в той или иной форме...». Какус нанесения неумышленного ущерба признавался тогда, когда становилось известно, что лекарь не желал наступления вредных для организма последствий и соблюдал или обязан был соблюдать определенные пределы правового и общественного поведения, проявлять требуемую в обществе осмотрительность. Так появилось понятие «неосторожность», и оно впервые стало подразделяться на виды: а) грубая неосторожность, грубая вина, когда неблагоприятный результат очевиден; б) легкая вина или простая неосторожность, когда нарушение таково, что его не допустил бы заботливый хозяин, заботящийся о своих вещах; в) собственно небрежность, то есть вина легчайшая. Признание вины происходило, когда нарушение было таково, что его можно было избежать только при высочайшей бдительности и предусмотрительности. Эти действия обязательно признавали только в особых ситуациях, но это все равно не служило абсолютно извиняющим обстоятельством. Случайным считался ущерб, причиненный в основном случаем, а не поведением человека. О.А. Омельченко [9] писал о неосторожности: «Считалось, что субъект не только не желал причинить ущерб, но и соблюдал все условия нормального, внутриправового поведения в отношении другого лица, но все-таки он стал материальной причиной ущерба...». Приблизительно такая же градация видов неосторожности сохранилась до настоящего времени и легла в основу определения степени врачебных ошибок. В таких случаях считалось, что «в случае ответственности требовалось возмещать не только прямой ущерб (возможен был штраф до двукратной стоимости вещи), но и косвенный, связанный с лишением тех выгод, что мог бы иметь хозяин от использования поврежденных вещей». Например, если нуждавшийся в лечении раб не мог некоторое время работать, то возмещению подлежала и стоимость лечения, и предполагаемая прибыль от его работы [10].

Обманом считалось активное стремление получить выгоду в ущерб другому человеку, но преступным было только активное действие. В традиции римского права нельзя было совершить преступление бездействием,

это в свою очередь выражалось и в специфическом понимании уголовно-правовой вины как обстоятельства, важнейшего для оценки личности преступника и определения ему возможного наказания [11]. Таким образом, получается, что в те годы халатность была практически ненаказуема.

В древние времена на Руси летописи сообщали о наказаниях за неэффективное лечение. В них рассказывается о том, как врач князя Каракуча после неудачного лечения и смерти последнего был «сведен на Москву-реку под мост зимой и зарезан ножом, как овца» [12, 13].

Первые официальные документы, направленные на борьбу с врачебными ошибками в России, появились в 1686 и 1700 гг. Это были царские указы, входящие в Боярский приговор «О наказании не знающих медицинских наук и по невежеству в употреблении медикаментов, причиняющих смерть больным». Царский указ от 4 марта 1686 г. гласил: «Сказать... всем лекарям: буде из них кто нарочно или не нарочно кого уморит, а про то сыщется, и им быть казненными смертью» [14–16].

Если до 1857 г. за причиненный вред здоровью врачей казнили, то после принятия указов Петра I даже при грубых ошибках, повлекших за собой смерть пациента, врача не привлекали к уголовной ответственности, а заставляли нести тяжелую по тому времени моральную ответственность. В те годы административное наказание за «вредное» лечение было схожим с нравственным покаянием: «за явные и серьезные ошибки — запрещение заниматься практикой, а за смерть больного или серьезный вред здоровью — церковное покаяние» [17].

Принятый Петром I в 1857 г. «врачебный» закон, просуществовал до 1917 г. [3]. За это время отчетливо сформировались три направления: народная, монастырская и светская медицина.

Интересно, что хирургические направления формировались и в Европе. В Средневековье произошла цеховая организация средневекового города, поэтому те хирурги, которые считались ремесленниками, объединились в «Братство святого Космы», а другие — в медицинскую корпорацию при Парижском университете. Между ними неоднократно возникали противоречия, шла неустанная борьба [18–20].

Одни врачи представляли официальную медицину того времени, которая все еще была далека от клинических наблюдений и понимания патологических процессов, происходящих в здоровом или больном организме. Другие были ремесленниками-хирургами; они, напротив, имели в своем медицинском арсенале только богатый практический опыт. Но их профессия требовала конкретных знаний и энергичных действий, особенно при лечении переломов и вывихов, извлечении инородных тел или лечении ран и раненых на полях сражений во время многочисленных войн и крестовых походов [21].

Образованные хирурги назывались «длиннополами» потому, что отличались своей длинной одеждой.

Они имели право выполнять наиболее сложные для того времени операции, например камнесечение или грыжесечение. Ремесленники назывались «короткополыми». Они были в основном цирюльниками и занимались «малой» хирургией: кровопусканием, удалением зубов и т.п. Самое низкое положение занимали представители третьей категории хирургов — банщики, которые выполняли простейшие манипуляции, например удаление мозолей. Лечение, в том числе и хирургическим, занимались также звездочеты, гадалки, колдуны. Между всеми различными категориями хирургов также велась постоянная борьба, а оценка производилась в соответствии с ранжированием [22]. Таким же образом производились и наказания за плохие результаты: высшая «каста» могла рассчитывать на снисхождение.

В Средние века при засилье церковной догматики лечение часто сочеталось с религиозными действиями, когда каждый врач превозносил свой способ, но «спасала» молитва. Католическая религия не поощряла «применение в лечении ножа». Если врач вылечивал болезнь, то это объяснялось заступничеством святых, если пациент погибал, то врач признавался виновным в его смерти. Представителей низших категорий хирургов могли приравнять к колдунам и сжечь [21].

Основными принципами хирургии в Средние века были: «Не вреди» (Гиппократ), «Самое лучшее лечение это покой» (Цельс), «Природа сама исцеляет раны» (Парацельс), «*Medicus curat, deus sanat*» (врач заботится, бог лечит). Эти фразы составляли как бы этический кодекс того времени, однако, несмотря ни на что, именно тогда появились анатомические труды Везалия. Большой вклад в развитие хирургии того времени внесли швейцарский врач и естествоиспытатель Парацельс (Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, 1493–1541) и французский хирург Амбруаз Паре (1517–1590). Поэтому хирургия сделала быстрый скачок [18, 19]. Сейчас трудно даже представить себе, как французский хирург лейб-медик Наполеона Д. Ларрей за одни сутки после Бородинского сражения выполнил лично 200 ампутаций конечностей [23, 24].

Николай Иванович Пирогов (1810–1881) к тому времени выполнял такие операции, как удаление молочной железы или вскрытие мочевого пузыря, причем за 2 мин [25, 26]. Ампутацию стопы, сохранившую свое значение до сих пор и вошедшую в историю как костно-пластическая ампутация стопы по Пирогову, он выполнял за 8 мин. Конечно, во многом такая быстрота была вынужденной, обусловленной невозможностью полноценного обезболивания во время хирургической операции. [18, 27]. Но сформировалось понятие «техника операций», которое учитывалось при оценке результатов.

Постепенно жесткость законов, направленных против врачей, изменялась. Результаты лечебной деятельности, в том числе и хирургической, стали оценивать с учетом различных этических правил для врача. Помимо законодательных актов, был создан главный эти-

ческий документ для медиков, который принят на 2-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (Женева, Швейцария, сентябрь 1948 г.), Женевская декларация (международная клятва врачей) [28]. В дальнейшем этот документ лег в основу многочисленных законодательных актов по всему миру, в том числе и действующего в настоящее время «Кодекса профессиональной этики врача Российской Федерации» [29]. В статье 1 раздела 1 «Врач и общество» сказано: «Врач обязан добросовестно выполнять весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий независимо от пола, возраста, расовой и национальной принадлежности пациента, его социального статуса и материального положения, вероисповедания, политических взглядов больных людей, имеющих разную репутацию в обществе».

В статье 3: «Врач обязан оказывать качественную, эффективную и безопасную медицинскую помощь. Он обязан учитывать преимущества, недостатки и последствия различных диагностических и лечебных методов. При отсутствии в лечебном учреждении необходимых условий и ресурсов врач обязан направить пациента в соответствующее медицинское учреждение».

Этика отношений с больным была представлена во втором разделе кодекса «Врач и пациент».

1. В статье 30 говорится: «Врач должен строить отношения с пациентом на основе взаимного доверия и взаимной ответственности...».

2. В статье 32: «Взаимоотношения врача и пациента должны строиться на партнерской основе и принципах информационной открытости. Врач должен в доступной форме информировать пациента о состоянии его здоровья, возможных изменениях, методах лечения, включая те, с которыми связана определенная доля риска или неуверенность в результате. Врач должен убедиться в том, что пациент удовлетворен полученной информацией».

После принятия Женевской декларации жизнь стала быстро меняться. Поэтому указанный документ периодически совершенствовался и дополнялся вплоть до 1964 г., и позднее «Международный кодекс медицинской этики» за счет изменений стал рассматриваться как профессиональная клятва врача [30].

К этому времени для оценки результатов врачебной деятельности стали появляться кодексы поведения разных групп врачей. «Кодексы хирурга» Германии, Великобритании, Франции и Нидерландов [31–34] больше походили на клятву. Все они начинаются, как клятвы служения офицера родине: «Вступая в члены медицинского сообщества, я торжественно обязуюсь посвятить свою жизнь служению идеалам гуманности; я буду отдавать моим учителям дань уважения и благодарности, которую они заслуживают; я буду исполнять мой профессиональный долг по совести и с достоинством; здоровье моего пациента будет моим первейшим вознаграждением; я буду уважать доверенные мне тайны даже после смерти моего пациента; я буду поддерживать всеми моими силами честь и благородные тради-

ции медицинского сообщества...». Они стали связующим звеном между врачами-хирургами и законодателями.

В России после Октябрьской революции, особенно в годы «великого перелома», врачей и профессоров нередко относили к «вредителям и врагам» нового строя, «плетущим нити заговоров». Таким образом, медицинским делам придавался политический оттенок. Однако юридические аспекты медицинской деятельности не ушли от внимания. 1 декабря 1924 г. был принят очень важный для медиков декрет ВЦИК и СНК РСФСР «О профессиональной работе и правах медицинских работников». В нем четко регламентированы все юридические вопросы врачебной деятельности, в частности контроль и наказания за неудовлетворительные результаты лечения. К тому времени в 1920–1930 гг. в России и за рубежом для «работы над ошибками» были образованы специальные отделы в серьезных профессиональных журналах. В 1936 г. в России с участием ведущих хирургов было издано 4-томное руководство «Ошибки, опасности и непредвиденные осложнения при лечении хирургических заболеваний» [3].

Все эти меры позволили перевести проблему реакции граждан на исход лечения, в том числе и операций, в профессиональное русло. Как связующее звено позднее в России приняты свои этические документы: «Кодекс этики российского врача» (утвержден 4-й Конференцией Ассоциации врачей России, Москва, ноябрь 1994 г.) [35], «Кодекс врачебной этики Российской Федерации», одобренный Всероссийским Пироговским съездом врачей, 1997 г. [36]. В 2012 г. был утвержден «Кодекс профессиональной этики врача Российской Федерации» (принят Первым национальным съездом врачей Российской Федерации 05.10.2012 г.) [29]. В департаменте Министерства здравоохранения РФ, где утверждены «Кодекс профессиональной этики православного врача» [37], «Кодекс этики врачей Рунета» [38].

Проект «Кодекса профессионального поведения хирурга» (рабочий вариант) для обсуждения представлен на сайте Общества хирургов России [39]. К этому кодексу пока еще есть вопросы: «Какой охват аудитории?», «Его роль в правовом регулировании», «Роль в экспертном анализе ситуаций». Именно поэтому кодекс еще продолжает обсуждаться и не принят в окончательном виде на съезде хирургов.

Мощная и ранжированная защита пациентов строилась длительное время. В ее основе лежит Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ¹. Указанный закон в статье 6 гласит, что есть «приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи...», и закрепляет юридически использование моральных,

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».

этических и деонтологических норм в построении лечебного взаимодействия. В законе сказано: «Приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи реализуется путем... соблюдения этических и моральных норм, а также уважительного и гуманного отношения со стороны медицинских работников и иных работников медицинской организации».

Обращает на себя внимание то, что к настоящему времени взаимодействие «врач–больной» вновь изменилось, его стали часто называть конфликтом; стали доминировать законодательные акты и документы о защите пациента.

На этом фоне до сих пор отсутствуют эффективные законодательные и правовые документы о защите врача-хирурга или документы, обосновывающие его защиту и в первую очередь основанные на доказательствах профессиональных сообществ (ведь не может быть документов о защите продавца медицинских услуг... от «товара»). Такое впечатление, что скоро наступит «утро стрелецкой казни» для врачей. Все это усугубило «несимметричность» защиты врача — против него направлены мощные силы: конституционные права пациентов, административный и уголовный кодекс, множество подзаконных актов; в частности, в «Положении о больнице» написано, что у врача много различных обязанностей.

К тому же в нашей стране резко изменилось общественное мнение «о белых халатах», оно стало негативным.

Характерной психологической чертой настоящего времени стало еще и то, что уже несколько десятков лет сохраняется парадоксальная ситуация, когда стали считать медицину сферой услуг, все больше и больше требовать от медиков результатов, приближенных к высокотехнологичной сфере, не обеспечивая деятельность в должной степени соответствующим оборудованием и аппаратурой.

Особое обострение ситуации стало наблюдаться в последнее десятилетие. Постепенно «несимметричность» перешла в процесс давления, разбирательства и возбуждения уголовных дел против врачей. Дела «убийц в белых халатах» набирают обороты. Георгий Бовт писал: «...Как сообщалось ранее, отдельная статистика по медицинским делам ведется с 2015 г, в прошлом году в Следственном комитете России (СК) были созданы специальные отделы по врачебным ошибкам, и СК предложил внести в уголовный кодекс уголовную ответственность за так называемые ятрогенные преступления (лишение свободы от двух до семи лет)». Глава СК является последовательным сторонником криминализации врачебных ошибок. Кампания набирает обороты: в 2017 г., когда СК впервые отчитался о работе по расследованию врачебных ошибок, было заведено более 1,7 тыс. уголовных дел против медиков. В прошлом году на медиков было подано уже 6500 жалоб, по которым было возбуждено 2029 уголовных дел. До суда дошли 300 судебных дел. Все это (даже «скром-

ные» 300 судебных дел) — немыслимые для развитых стран цифры [40].

Выявление врачебных ошибок для контролирующих медицину органов становится приоритетом. По данным В.А. Доскина и соавт. [2], которые приводят сведения «Лиги защиты пациентов», подсчитано, что от врачебных ошибок в России ежегодно умирают 50 тыс. человек. Авторы считают, что врачебные ошибки приводят россиян к смерти больше, чем дорожно-транспортные происшествия, а за последние несколько лет число исков о компенсации вреда жизни и здоровью, причиненного при оказании медицинской помощи в России, увеличилось в 13 раз. СК только в 2017 г. возбудил 1791 уголовное дело, из которых в отношении 199 медицинских работников 175 направлено в суд [41, 42].

В последние годы криминализация медицинской деятельности стала отличительной чертой не только нашей страны. В таких передовых странах, как США, несмотря на великолепное оборудование, ситуация в этой сфере если не провальная, то явно не улучшается. От 40 до 87 тыс. американцев ежегодно страдают от врачебных ошибок, при этом каждый седьмой врач становится жертвой судебного разбирательства, по крайней мере, один раз за период своей профессиональной жизни [1].

В заключение следует сказать, что контроль деятельности и результатов работы врачей-хирургов возник и развивался со времени возникновения самой профессии. Инструменты для контроля были разными.

С течением времени юридические аспекты медицинской работы изменялись волнообразно: жесткие меры наказания заменялись на более мягкие в виде покаяния и замаливания грехов.

На контроль результатов и исходов лечения и операций влияли социальные катаклизмы и взрывы, политические обстоятельства и прочие социальные факторы, но в целом правовые и этические вопросы развивались и совершенствовались в стремлении угнаться за научно-техническим прогрессом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang J. Medical Error: Is the Solution Medical or Cognitive? *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2002;9(90061):75-77. Doi: 10.1197/jamia.m1232.
2. Доскин В.А., Дерина Е.А., Картоева Р.А., Соколова М.С. Врачебные ошибки и конфликтные ситуации в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2014;92(4):57–63.
3. Сисакьян А.К. К истории юридической ответственности врачей. *Правопорядок: история, теория, практика*. 2015;2(5):108–111.
4. Черниковский З.М., ред. *Хрестоматия по всеобщей истории государства и права*. Можайск: 1994.
5. Тураев Б.А. *Законны Хаммурапи. Сборник «Законы вавилонского царя Хаммурапи»*. Киев: Мультимедийное издательство Стрельбицкого; 2015.
6. Яровинский М.Я. Проблема ошибки в профессиональной деятельности медицинских работников. *Медицинская помощь*. 1996;6:41–46.

7. Омельченко О.А. *Всеобщая история государства и права*. М.: Тон-Остожье; 2000.
8. Косарев А.Н. *Римское право*. М.: Юридическая литература; 1986.
9. Омельченко О.А. *Римское право*. Учебник. 2-е издание. М.: Тон-Остожье; 2000.
10. Балло А.М., Балло А.А. *Права пациентов и ответственность медицинских работников за причиненный вред*. СПб.: Издательство «БиС»; 2001.
11. Аксенова О.В. Принципы римского права. *Вестник ТИСБИ*. 2007;1:54–61.
12. Сергеев Орловский В. *Раздумья врача. Часть 2. Право на ошибку*. 2011. 19 августа 2019 года. Available at: <https://www.proza.ru/2011/04/26/444>
13. Смирнова Е.М. «Аптекарского приказа люди» на государственной службе. Исторические, философские, политические и юридические науки, культурология и искусствоведение. *Вопросы теории и практики*. 2017;9(83):175–9.
14. Рихтер В.М. *История медицины в России*. Ч. 1. М.: Универ. тип.; 1814.
15. Арсеньев Ш. Очерки из быта докторов-иностранцев в древней Москве (по бумагам Аптекарского приказа). *Русская старина*. 1985;83(5):133–49.
16. Корти М. *Другие итальянцы: врачи на службе России*. СПб.: Журнал «Звезда»; 2010.
17. Мохов А.А., Мохова И.Н. Еще раз к вопросу о врачебной ошибке как медицинском и социально-правовом феномене. *Юрист*. 2004;2:48–58.
18. Сорокина Т.С. *История медицины*. М.: Академия; 2008.
19. Бергер Е.Е. Особенности хирургического образования в средневековой Европе. *История медицины*. 2014;1(3):112–118. Doi: 10.17720/2409-5834.v1.3.2014.42b.
20. Jacquart D. *La médecine médiévale dans le cadre parisien, XIVe-XVe siècle*. Paris, Fayard: Penser la médecine; 1998.
21. Halioua B. *Histoire de la médecine*. 2 éd. Paris: Elsevier/masson; 2004.
22. Сорокина Т.С. *История медицины*. Т.1. М.: Издательство Российского университета дружбы народов; 1992.
23. Лушников А.Г. *Лекции по истории русской медицины: первая половина XIX столетия*. М.: Медгиз; 1956.
24. Заблудовский П.Е. *Развитие хирургии в России в XIX веке*. Н.И. Пирогов. М.: Медгиз; 1955.
25. Пирогов Н.И. *Собрание сочинений в 8 тт. Т. 2. Труды по клинической хирургии (1837–1839)*. М.: Медгиз; 1959.
26. Оппель В.А. *История русской хирургии*. Критический очерк в 2 ч. Вологда: Издание Вологодского отделения Государственного издательства; 1923.
27. Гостищев В.К. *Общая хирургия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
28. *World Medical Association Declaration of Geneva*. Adopted by the 2nd General Assembly of the World Medical Association, Geneva, Switzerland, September 1948 and amended by the 22nd World Medical Assembly, Sydney, Australia, August 1968 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983 and the 46th WMA General Assembly, Stockholm, Sweden, September 1994 and editorially revised by the 170th WMA Council Session, Divonne-les-Bains, France, May 2005 and the 173rd WMA Council Session, Divonne-les-Bains, France, May 2006 and amended by the 68th WMA General Assembly, Chicago, United States, October 2017. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva> (accessed 20 August 2019).
29. *Кодекс профессиональной этики врача Российской Федерации*. 2012. 20 августа 2019 года. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174773
30. *International Code of Medical Ethics*. Adopted by the 3rd General Assembly of the World Medical Association, London, England, October 1949 and amended by the 22nd World Medical Assembly, Sydney, Australia, August 1968 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983 and the 57th WMA General Assembly, Pilanesberg, South Africa, October 2006. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics> (accessed 20 August 2019).
31. *(Model) Professional Code for Physicians in Germany*. MBO-Ä, 1997. The Resolutions of the 114th German Medical Assembly 2011 in Kiel. Available at: https://www.bundesärztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/MBOen2012.pdf (accessed 20 August 2019).
32. *Good medical Practice*. March 25, 2013. Available at: https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/good-medical-practice—english-1215_pdf-51527435.pdf (accessed 20 August 2019).
33. *Code de déontologie médicale*. Avril, 2017. Accessed August 20, 2019. Available at: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf> (accessed 20 August 2019).
34. *Gedrageregels voor artsen*. The Royal Dutch Medical Association. 2013. Available at: <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/gedrageregels-van-artsen.htm> (accessed 20 August 2019).
35. *Кодекс этики российского врача*. 1994. 20 августа 2019 года. Available at: <https://onf.ru/2013/05/30/kodeks-e-tiki-rossijskogo-vracha>
36. *Кодекс врачебной этики Российской Федерации*. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=257618>
37. *Кодекс профессиональной этики православного врача*. 2012. 20 августа 2019 года. Available at: http://www.opvspb.ru/library/ofitsialnye_dokumenty/kodeks_professionalnoy_etiki_pравославного_vracha
38. *Кодекс этики врачей Рунета*. 2001. 20 августа 2019 года. Available at: http://www.oncology.ru/law/2001/01_19.htm
39. *Кодекс профессионального поведения хирурга*. 2012. 20 августа 2019 года. Available at: <http://www.xn—9sdbex7bduahou3a5d.xn--p1ai/roh/osnovnye-polozenija-roh/kodeks-professionalnogo-povedenija-hirurga.html>
40. Бовт Г.Г. *Вылечить или сесть? К чему ведет криминализация врачебных ошибок*. 2019. 20 августа 2019 года. Available at: <https://snob.ru/entry/179743>
41. Багмет А.М. Без осложнений медицины не бывает?! *Актуальные проблемы медицины в биологии*. 2018;2:6–10. Doi: 10.24411/2587-4926-2018-10002
42. Конаныхина А.К., Комарова Г.А., Кочубей А.В. Право на ошибку: врачебные ошибки глазами врачей и пациентов. *Клиническая практика*. 2018;9(3):70–72.

REFERENCES

1. Zhang J. Medical Error: Is the Solution Medical or Cognitive? *J. Am. Med. Inform. Association*. 2002;9(90061):75–77. Doi: 10.1197/jamia.m1232
2. Doskin V.A., Derinova E.A., Kartoeva R.A., Sokolova M.S. Medical errors and conflicts in clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(4):57–63. (in Russian)
3. Sisak'yan A.K. To the history of doctors' responsibility. *Pravoporyadok: istoriya, teoriya, praktika*. 2015;2(5):108–11. (in Russian)
4. Chernilovskiy Z.M., ed. *A chrestomathy on the general history of state and law*. Mzhaysk: Mzhays. poligr. komb.; 1994. (in Russian)
5. Turaev B.A. *Laws of the Hammurabi*. Collection «Laws of the Babylonian King Hammurabi». Kiev: Mul'timediinoe izdatel'stvo Strel'bitskogo; 2015. (in Russian)
6. Yarovinskii M. Ya. The problem of errors in the professional activities of medical workers. *Meditsinskaya pomoshch'*. 1996;6:41–6. (in Russian)
7. Omel'chenko O.A. *General history of state and law*. Moscow: Ton-Ostozh'e; 2000. (in Russian)
8. Kosarev A.N. *Roman law*. Moscow: Yuridicheskaya literatura; 1986. (in Russian)
9. Omel'chenko O.A. *Roman law. Textbook*. 2 red. Moscow: Ton-Ostozh'e; 2000. (in Russian)
10. Ballo A.M., Ballo A.A. *The rights of patients and the responsibility of medical workers for the harm done*. St. Petersburg: Izdatel'stvo «BiS»; 2001. (in Russian)
11. Aksanova O.V. The principles of Roman law. *Vestnik TISBI*. 2007;1:54–61. (in Russian)
12. Sergeev Orlovskiy V. *Meditations of the doctor*. Part 2. The right to make a mistake. 2011. Available at: <https://www.proza.ru/2011/04/26/444> (accessed 19 August 2019). (in Russian)
13. Smirnova E.M. «Pharmaceutical order people» in the sovereign service. *Istoricheskie, filosofskie, politicheskie i yuridicheskie nauki, kul'turologiya i iskusstvovedenie*. *Voprosy teorii i praktiki*. 2017;9(83):175–179. (in Russian)
14. Rikhter V.M. *The history of medicine in Russia*. Part 1. Moscow: Univer. tip.; 1814. (in Russian)
15. Arsen'ev Sh. Essays from the life of foreign doctors in ancient Moscow (according to the papers of the Pharmaceutical Order). *Russkaya starina*. 1985;83(5):133–49. (in Russian)

16. Korti M. *Other Italians: doctors in the service of Russia*. Saint Petersburg: Zhurnal «Zvezda»; 2010. (in Russian)
17. Mokhov A.A., Mokhova I.N. Once again to the issue of medical error as a medical and socio-legal phenomenon. *Yurist*. 2004;2:48–58. (in Russian)
18. Sorokina T.S. *History of medicine*. Moscow: Akademiya; 2008. (in Russian)
19. Berger E.E. Features of surgical education in medieval Europe. *Istoriya meditsiny*. 2014;1(3):112–118. Doi: 10.17720/2409-5834.v1.3.2014.42b. (in Russian)
20. Jacquart D. *La médecine médiévale dans le cadre parisien, XIVe-XVe siècle*. Paris, Fayard: Pensierlamédecine; 1998.
21. Halioua B. *Histoire de la médecine*. 2 éd. Paris: Elsevier/masson; 2004.
22. Sorokina T.S. *The history of medicine*. T. 1. Moscow: Izdatel'stvo Rossiyskogo universiteta druzhby narodov; 1992. (in Russian)
23. Lushnikov A.G. *Lectures on the history of Russian medicine: the first half of the XIX century*. Moscow: Medgiz; 1956. (in Russian)
24. Zabludovskiy P.E. *The development of surgery in Russia in the 19th century*. N.I. Pirogov. Moscow: Medgiz; 1955. (in Russian)
25. Pirogov N.I. *Collected works in 8t.* T.2. Proceedings in clinical surgery (1837-1839). Moscow: Medgiz; 1959. (in Russian)
26. Oppel' V.A. *History of Russian surgery*. Critical Review in 2 Parts. Vologda: Izdanie Vologodskogo otdeleniya Gosudarstvennogo izdatel'stva; 1923. (in Russian)
27. Gostishchev V.K. *General surgery*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
28. *World Medical Association Declaration of Geneva*. Adopted by the 2nd General Assembly of the World Medical Association, Geneva, Switzerland, September 1948 and amended by the 22nd World Medical Assembly, Sydney, Australia, August 1968 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983 and the 46th WMA General Assembly, Stockholm, Sweden, September 1994 and editorially revised by the 170th WMA Council Session, Divonne-les-Bains, France, May 2005 and the 173rd WMA Council Session, Divonne-les-Bains, France, May 2006 and amended by the 68th WMA General Assembly, Chicago, United States, October 2017. Available at: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-geneva/decl-of-geneva-v1994/> (accessed 20 August 2019).
29. *Code of Professional Ethics for a Doctor of the Russian Federation (2012)*. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174773 (accessed 20 August 2019).
30. *International Code of Medical Ethics*. Adopted by the 3rd General Assembly of the World Medical Association, London, England, October 1949 and amended by the 22nd World Medical Assembly, Sydney, Australia, August 1968 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983 and the 57th WMA General Assembly, Pilanesberg, South Africa, October 2006. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics> (accessed 20 August 2019).
31. *(Model) Professional Code for Physicians in Germany. MBO-Ä, 1997*. The Resolutions of the 114th German Medical Assembly 2011 in Kiel. Available at: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/MBOen2012.pdf (accessed 20 August 2019).
32. *Good medical Practice. March 25, 2013*. Available at: https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/good-medical-practice-english-1215_pdf-51527435.pdf (accessed 20 August 2019).
33. *Code de déontologie médicale*. Avril, 2017. Accessed August 20, 2019. Available at: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/codedeont.pdf> (accessed 20 August 2019).
34. *Gedrageregels voor artsen*. The Royal Dutch Medical Association. 2013. Available at: <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/gedrageregels-van-artsen.htm> (accessed 20 August 2019).
35. *Code of Ethics of a Russian doctor (1994)*. Available at: <https://onf.ru/2013/05/30/kodeks-e-tiki-rossijskogo-vracha> (accessed 20 August 2019). (in Russian)
36. Orel V.I., Kim A.V., Gur'eva N.A., Sharafutdinova L.L. *Expertise in medical practice*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2017. (in Russian)
37. *The code of professional ethics of an Orthodox doctor*. (2012). Available at: http://www.opvspb.ru/library/ofitsialnye_dokumenty/kodeks_professionalnoy_etiki_pravoslavnogo_vracha (accessed 20 August 2019). (in Russian)
38. *Code of Ethics for Russian Doctors (2001)*. Available at: http://www.oncology.ru/law/2001/01_19.htm (accessed 20 August 2019). (in Russian)
39. *Surgeon's Code of Professional Conduct (2012)*. Available at: <http://www.xn--9sdbex7bdduahu3a5d.xn--p1ai/roh/osnovnye-polozeniya-roh/kodeks-professionalnogo-povedeniya-hirurga.html> (accessed 20 August 2019). (in Russian)
40. Bovt G.G. *To cure or sit down? What does the criminalization of medical errors lead to?* Available at: <https://snob.ru/entry/179743> (accessed 20 August 2019). (in Russian)
41. Bagmet A.M. There can be no medicine without complications?! *Aktual'nye problem meditsiny v biologii*. 2018;2:6–10. Doi: 10.24411/2587-4926-2018-10002. (in Russian)
42. Konanykhina A.K., Komarova G.A., Kochubey A.V. Right to make a mistake: medical errors through the eyes of doctors and patients. *Klinicheskaya praktika*. 2018;9(3):70–72. Doi: 10.17816/clin-pract09370-73. (in Russian)

Поступила 06.10.19
Принята в печать 26.11.19

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ И ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ ИСТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ 2020 ГОДА

Историко-медицинские события

1000 лет — «Канон врачебной науки» (Ибн-Сина, Авиценна, около 1020 г.)

250 лет — описание лейкоцитов [английский хирург У. Хьюсон (W. Hewson, 1770)]

200 лет — «Слово о способе учить и учиться медицине практической» (М.Я. Мудров, 1820)

175 лет — открытие специфических мышечных волокон, проводящих возбуждение по сердцу (волокна Пуркинье; J.E. Purkinje, 1845).

175 лет — описание и выделение лейкемии в качестве самостоятельной нозологической формы (R.L.K. Virchow, 1845).

175 лет — установление угнетающего (тормозящего) действия раздражения блуждающего нерва на деятельность сердца (Е.Н. Weber, E.F. Weber, 1845).

175 лет — «Практическая медицина. Лекции частно-терапевтические» (Е.И. Дядьковский, 1845–1846).

150 лет — первое в России применение антисептического метода Листера при лечении ран (И.И. Бурцев, 1870).

150 лет — доказана возбудимость мозга электрическим током и наличие функциональных связей определенных участков мозга с теми или иными органами (А.И. Тышецкий, 1870).

150 лет — «Журнал для нормальной и патологической гистологии, фармакологии и клинической медицины» (СПб., 1870–1877).

150 лет — описание склеромы (F. Hebra, 1870).

125 лет — описание ревматического спондилита (синдром Бехтерева–Штрюмпеля; В.М. Бехтерев, E.A.G. Strümpell, 1895).

125 лет — описано заболевание позвоночника, проявляющееся клиновидной деформацией одного из позвонков и локальными болями («болезнь Кюммелля») (H. Kümmell, 1895).

125 лет — выделение энтеритов как самостоятельной клинической формы (В.П. Образцов, 1895).

125 лет — открытие X-лучей (W.K. Röntgen, 1895).

125 лет — «Клинические лекции» (А.А. Остроумов, 1895).

125 лет — «Речь о защитных силах организма» (В.В. Подвысоцкий, 1895).

125 лет — «Клинические лекции» (Л.В. Попов, 1895–1896).

125 лет — «Экспериментально-клиническое исследование по вопросу о столбняке: Дисс.» (С.П. Федоров, 1895).

125 лет — «Anatomie des centres nerveux» («Анатомия нервных центров», J.J. Déjerine, 1895–1901).

125 лет — «Twentieth century practice. An international encyclopedia of modern medical science» (Медицина XX столетия. Международная энциклопедия современной медицинской науки, т. 1–20, Th. L. Stedman, 1895–1903).

100 лет — журнал «Клиническая медицина» (Москва, 1920).

100 лет — «Патология сердца» (советский патофизиолог А.Б. Фохт, 1920)

100 лет — «Морфология крови с техникой морфологического исследования крови и кроветворительной ткани» (А.Н. Крюков, 1920).

100 лет — «О трофической иннервации» (И.П. Павлов, 1920).

100 лет — «Физические основы наследственности» [американский биолог Т. Морган («The physical basis of heredity», 1920)].

100 лет — разработка метода искусственного кровообращения и создание первого в мире аппарата искусственного кровообращения (С.С. Брюхоненко, 1920–1950).

100 лет — предложение метода пертурбации — продувания фаллопиевых труб (I.C. Rubin, 1920).

75 лет — присуждение Нобелевской премии за открытие пенициллина и его лечебного действия при различных инфекционных заболеваниях (Александр Флеминг, Эрнст Чейн, Говард Флори, 1945)

75 лет — Постановление СНК СССР «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению» (30 апреля 1945 г.)

75 лет — «О висцеральных рефlekсах кишечника» (П.П. Гончаров, 1945).

75 лет — Институт экспериментальной и клинической терапии (ныне Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. проф. А.Л. Мясникова, 1945).

75 лет — Институт нормальной и патологической морфологии (ныне Научно-исследовательский институт морфологии человека, 1945).

75 лет — Институт неврологии (Москва, 1945).

75 лет — Институт раковых исследований С. Кеттеринга (США, 1945).

50 лет — Институт клинической и экспериментальной медицины (Новосибирск, 1970).

50 лет — «Общая аллергология» (А.Д. Адо, 1970).

50 лет — «Клиническая гепатология» (З.А. Бондарь, 1970).

ПЕРСОНАЛИИ

8 января — 175 лет со дня рождения Алексея Александровича ОСТРОУМОВА (1845–1908, род. в Москве), отечественного клинициста-терапевта, основателя крупной клинической школы. С 1880 по 1901 г. был директором госпитальной терапевтической клиники Московского университета. Создал систему функциональных методов исследования и разработал новые принципы лечения болезней с учетом общего состояния нервной системы. Основной его заслугой явилось определение решающей роли среды в возникновении заболевания и в излечении больного. Впервые доказал клапанное происхождение первого тона сердца, наличие в стенках кровеносных сосудов сосудосуживающих и сосудорасширяющих нервов, установил невrogenный характер отеков и потоотделения. Был председателем Московского медицинского общества, одним из организаторов Пироговских съездов.

12 января — 125 лет со дня рождения Иосифа Моисеевича ЭПШТЕЙНА (1895–1980, род. на ст. Липовичи Слуцкого уезда Минской губернии), отечественного уролога, доктора медицинских наук, профессора. С 1924 по 1969 г. работал в урологической клинике (в 1949–1969 — заведующим кафедрой) I Московского медицинского института (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). Основные труды посвящены туберкулезу почки и мочеполовой системы, физиологии и патологии мочевого выделения, ранениям почек и мочеточников, недержанию мочи, а также заболеваниям мочевого пузыря, почечно-каменной болезни и аномалиям мочевых путей. Один из пионеров внедрения в урологическую практику ряда рентгенорадиологических методов исследования.

27 марта — 175 лет со дня рождения Вильгельма Конрада РЕНТГЕНА (W.K. Rontgen, 1845–1923), немецкого физика-экспериментатора. В 1895 г. открыл излучение, названное им X-лучами, ныне известное под названием рентгеновские лучи. Создал первые рентгеновские трубки, конструкции которых в основных чертах сохранялись до нашего времени. Первый из физиков удостоен Нобелевской премии (1901).

6 апреля — 150 лет со дня рождения Оскара ФОГТА (O. Vogt, 1870–1959), немецкого невролога, академика Германской АН, иностранного члена-корреспондента АН СССР (1924). Основные труды посвящены морфологии центральной нервной системы. Разработал (совместно с женой С. Фогт) учение о миелино- и патоархитектонике мозга и одним из первых — учение о локализации функций на основе данных архитектурного метода. В 1950 г. по предложению правительства СССР принял участие в организации Института мозга в Москве. В 1937 г. основал и до конца жизни был директором Института мозга и общей биологии (г. Нейштадт), которому присвоено его имя.

25 мая — 125 лет со дня рождения Евгения Михайловича ТАРЕЕВА (1895–1986, род. в Пскове), отечественного терапевта, академика АМН СССР, лауреата Ленинской (1974) и Государственных (1946, 1983) премий, заслуженного деятеля науки. В 1968 г. — директор клиники терапии и профессиональных болезней 1-го ММИ (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). Основные труды посвящены проблемам патологии печени, почек, коллагеновым болезням и другим разделам внутренней медицины, а также истории медицины. Впервые в нашей стране описал (совместно с П.Г. Сергеевым) клиническую картину сывороточного гепатита (болезнь Сергеева–Тареева). Изучал вирусные циррозы печени, подробно изучил алкогольные поражения печени. Предложил классификацию заболеваний почек. Внес вклад в изучение системной красной волчанки, системной склеродермии, дерматомиозита, ревматоидных висцеритов. Одним из первых в стране исследовал процесс оседания эритроцитов, ввел показатели РОЭ (СОЭ) в клиническую практику.

9 июня — 125 лет со дня рождения Бориса Евгеньевича ВОТЧАЛА (1895–1971, род. в Киеве), отечественного терапевта, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки. С 1930 по 1971 г. (с небольшим перерывом) работал в ЦИУв (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования). Основные научные работы посвящены изучению регионарного кровообращения, вопросам пульмонологии и клинической фармакологии. Сконструировал первый отечественный плетизмограф. Создал методику определения артериального и венозного тонуса. Изучал нарушения бронхиальной проходимости при помощи созданного им метода пневмотахометрии. Один из основоположников клинической фармакологии в нашей стране. Автор монографии «Очерки клинической фармакологии» (1963, 1965).

23 июня — 100 лет со дня рождения Александра Сергеевича ПАВЛОВА (1920–2018, род. в Москве), российского радиолога-онколога, академика РАН. В 1981–1987 гг. — директор Московского научно-исследовательского рентгенорадиологического института. С 1964 г. — заведующий кафедрой клинической радиологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования). Внес вклад в разработку способов лучевой терапии с использованием мегавольтных источников по радикальной программе. Один из основоположников метода внутритканевой гамма- и бета-терапии. Впервые в нашей стране применил метод внутриматочной лучевой терапии рака шейки матки путем последовательного введения эндостатов и источников радиоактивного излучения. Один из первых в Европе применил лучевую методику для лечения лимфогранулематоза по ради-

кальной программе. Внес значительный вклад в подготовку врачей-специалистов в области лучевой терапии. В 1977–1989 гг. возглавлял Всесоюзное научное общество рентгенологов и радиологов.

3 августа — 175 лет со дня рождения Александра Афанасьевича НЕЧАЕВА (1845–1922, род. в селе Мулы Пермской губернии), отечественного терапевта и организатора больничного дела, ученика С.П. Боткина, доктора медицины, почетного профессора (1920). В течение 37 лет, с 1885 по 1922 г., возглавлял Обуховскую больницу в Петербурге. Основные труды посвящены пограничным проблемам терапии и хирургии и лечению инфекционных болезней, протекающих с поражением кишечного тракта. Впервые в России (совместно с А.А. Трояновым) описал случай своевременно распознанного прободного тифозного перитонита с успешным оперативным его лечением. Впервые экспериментально доказал угнетающее действие атропина на желудочную секрецию. Один из основателей и первый председатель Петроградского терапевтического общества им. С.П. Боткина (1921).

26 августа — 100 лет со дня рождения Федора Ивановича КОМАРОВА (1920–2020), российского терапевта, профессора, академика РАН, генерал-полковника медицинской службы. С 1972 г. был главным терапевтом МО. В 1972–1982 гг. — заведующий кафедрой госпитальной терапии I ММИ им. И.М. Сеченова (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова). В 1977–1989 гг. — начальник Центрального военно-медицинского управления, начальник медицинской службы Вооруженных Сил СССР. С 1990 г. — вице-президент РАМН. Лауреат Государственной премии 1980 г. за разработку и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики начальных стадий сердечной недостаточности, механизмов их развития, профилактики и лечения. Научные работы посвящены изучению суточного ритма физиологических функций здорового и больного человека, пищеварительной секреции во время сна, клиники и диагностики острого живота, желудочно-кишечных кровотечений и другим проблемам.

4 сентября — 80 лет со дня рождения Владимира Матвеевича ГОРОДЕЦКОГО (1940, род. в Москве), российского специалиста в области клинической трансфузиологии, члена-корреспондента РАН, лауреата Государственной премии (1987). В 1998–2003 гг. — заместитель директора, с 2003 г. — директор Научно-исследовательского института переливания крови Гематологического научного центра. Одновременно (с 1999 г.) — профессор кафедры гематологии и интенсивной терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. С 1998 г. — главный трансфузиолог МЗ РФ. Исследования посвящены трансфузиологии критических состояний и получению компонентов крови. Совместно

с А.И. Воробьевым сформулировал фундаментальную концепцию о роли патологических изменений в системе свертывания крови в патогенезе острой массивной кровопотери, сепсиса, краш-синдрома, полиорганной недостаточности. Приоритет в применении плазмафеза, метода селективного удаления в крови иммунных комплексов при экстремальных состояниях.

13 сентября — 125 лет со дня смерти Василия Ивановича ЕЛЬЦИНСКОГО (1831–1895), отечественного терапевта, врача-общественника, редактора «Московской медицинской газеты», доктора медицины, ординарного профессора. Работал в госпитальной терапевтической клинике Московского университета, руководимой И.В. Варвинским. Автор способа лечения сифилиса оспопрививанием. Разрабатывал вопрос о показаниях и противопоказаниях к операции «прободения груди» при выпотных плевритах. Ряд работ посвящен историческим вопросам развития российской медицины.

24 сентября — 125 лет со дня рождения Андре Фредерика КУРНАНА (A.F. Gournand, 1895–1988), американского физиолога и кардиолога, члена Национальной АН (США). За разработку, обоснование и внедрение в клиническую практику методики диагностической катетеризации сердца удостоен Нобелевской премии (1956, совместно с В. Форсманом и Д. Ричардсом).

30 сентября — 90 лет со дня рождения Армена Артаваздовича БУНЯТЯНА (1930, род. в Ереване), российского специалиста в области анестезиологии и реаниматологии, академика РАН, заслуженного деятеля науки. Руководитель отдела анестезиологии Научного центра хирургии (с 1967 г., ныне Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского), заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (с 1991 г.). Научные труды посвящены проблемам патофизиологии гипотермической перфузии; разработке новых методов анестезии (нейролептаналгезия, атералгезия, тотальная внутривенная анестезия) при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения; созданию и внедрению в анестезиологическую практику современной вычислительной и компьютерной техники. Автор (совместно с др.) первого в стране учебника «Анестезиология и реаниматология» (1977). Внес вклад в организацию и развитие анестезиологической службы. За разработку методов анестезии и защиты миокарда при операциях аортокоронарного шунтирования удостоен Государственной премии (1988, совместно с др.). Член Королевского колледжа анестезиологов Англии и академик Европейской академии анестезиологии.

30 октября — 125 лет со дня рождения Дикинсона Вудрафа РИЧАРДСА (D.W. Richards, 1895–1973), американского врача и физиолога, члена Национальной АН США, президента Ассоциации американских

врачей (1962). Разработал новые методы исследования функций сердца и легких в норме и патологии. Исследовал особенности сердечной деятельности в условиях травматического шока. За разработку метода катетеризации сердца для изучения патологических изменений системы кровообращения удостоен Нобелевской премии (1956, совместно с А. Курнано и В. Форсманном).

6 ноября — 80 лет со дня рождения Владислава Сергеевича БАРАНОВА (1940, род. в Ленинграде), российского специалиста в области медицинской генетики, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки. С 1987 г. — заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний Института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Исследования посвящены разработке новых методов и алгоритмов диагностики генных и хромосомных болезней; анализу генов «предрасположенности» к частым мультифакториальным болезням. Внес вклад в разработку вопросов оптимизации путей доставки чужеродных генов в клетки млекопитающих, в изучение функции хромосом и генов в эмбриогенезе человека в норме и при патологии, эмбриональных стволовых клеток.

8 ноября — 125 лет со дня рождения Анатолия Иннокентьевича НЕСТЕРОВА (1895–1979, род. в селе Частоостровском Енисейской губернии), отечественного терапевта, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки, лауреата Ленинской премии (1974). С 1958 по 1970 г. — директор основанного им Института ревматизма. Основные работы посвящены проблемам патологии кровообращения, ревматизма и болезней суставов, курортологии, военно-полевой терапии. Внес вклад в развитие учения о ревматических болезнях. Разработал классификацию болезней суставов. Разработал и внедрил в практику методы комплексной гормонально-медикаментозной терапии и бициллино-аспириновой профилактики ревматизма.

23 ноября — 175 лет со дня рождения Константина Михайловича ПАВЛИНОВА (1845–1933, род. в г. Нерчинске), отечественного терапевта, ученика Г.А. Захарьина. Сторонник физиологического направления в медицине, один из инициаторов лечения туберкулеза искусственным пневмотораксом. Показал, что жаропонижающие средства вредны при инфекционных лихорадочных заболеваниях; описал врожденный чистый митральный стеноз. Автор труда «Частная патология и терапия внутренних болезней» (1890). Один из организаторов Московского терапевтического общества.

12 декабря — 175 лет со дня рождения Федора Игнатьевича ПАСТЕРНАЦКОГО (1845–1902, род. в Игуменском уезде Минской губернии — Белоруссия), отечественного терапевта, климатолога и бальнеолога, доктора медицины, профессора Петербургской военно-медицинской академии. Основные работы посвящены

болезням почек, климато- и бальнеотерапии. Описал характерный для ряда почечных заболеваний симптом (симптом Пастернацкого), предложил оригинальный метод пальпации почек (в коленно-ладонном положении больного). Один из первых исследовал Кавказские минеральные воды и климатические особенности Черноморского побережья Кавказа.

18 декабря — 80 лет со дня рождения Вадима Георгиевича ЗИЛОВА (1940, род. в Москве), российского нейрофизиолога, академика РАН. В 1979–1993 гг. — профессор кафедры нормальной физиологии и одновременно (1987–1991) проректор по научной работе I Московского медицинского института (ныне Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова). С 1993 г. — заведующий кафедрой нелекарственных методов лечения и клинической физиологии там же. Основные исследования посвящены актуальным проблемам нейрофизиологии и физиологии высшей нервной деятельности, раскрытию механизмов химической интеграции биологических мотиваций, роли олигопептидов в поведенческих реакциях. Внес вклад в изучение физиологических механизмов лечебного эффекта различных методов нелекарственной терапии. Удостоен премии им. П.К. Анохина Президиума РАМН (2004) и премии Правительства РФ (2004).

275 лет со дня рождения Никона Карповича КАРПИНСКОГО (1745–1810, род. в селе Денисовне Полтавской губернии), отечественного анатома, хирурга и фармаколога, деятеля здравоохранения, доктора медицины (1781), профессора. Был членом Медицинской коллегии, членом Вольного экономического общества, генерал-штаб-доктором сухопутной армии (1805–1808). Улучшил преподавание анатомии, хирургии и фармакологии. Разработал ряд наглядных пособий. Создал (совместно с Я.О. Саполовичем) образец нового хирургического набора для полковых врачей (1785). Составил новую отечественную фармакопею, изданную на латинском языке (1798, на рус. яз. переведена в 1802 г.). Разработал новое положение об экзаменах иностранных докторов (1797, совместно с Я.О. Саполовичем), новый карантинный устав (1850, совместно с С.С. Андровским и И.И. Виеном).

225 лет со дня рождения Ивана Тимофеевича СПАСКОГО (1795–1859), отечественного терапевта и фармаколога, доктора медицины, профессора кафедры общей терапии и фармакологии Медико-хирургической академии в Петербурге. Был домашним врачом А.С. Пушкина. Лечил Н.И. Пирогова. Работал врачом в Департаменте народного просвещения. При его участии были организованы фармацевтические заведения в Дерптском учебном округе. Развивал экспериментальное направление в преподавании и изучении фармакологии. Был популяризатором медицины. Ряд работ посвящен вопросам деонтологии и врачебной этики, судебной медицине.

Некролог

ПАМЯТИ ФЕДОРА ИВАНОВИЧА КОМАРОВА (26.08.1920 — 25.01.2020)



Мы простились с Федором Ивановичем Комаровым — прекрасным человеком, блестящим медиком, внесшим неоценимый вклад в организацию и становление как клинической, так и военной медицины.

Федор Иванович родился в многодетной семье служащего в г. Смоленске. В Смоленске Федор Иванович начал учиться в школе, вскоре семья переехала в Москву. В 1939 г. Ф.И. Комаров поступил в Московский инженерно-строительный институт, но вскоре после начала учебы был призван в армию. Красноармеец Комаров встретил начало войны в Карпатах. 17 июля 1941 г. он был тяжело ранен в живот, эвакуирован и около 4 мес. лечился в госпиталях. В 1942 г. он был вновь признан годным к несению службы и военный комиссариат направил его на обучение в Военно-морскую медицинскую академию (ВВМА) в Ленинграде. Федор Иванович с первого до последнего дня был первым учеником — по учебе, дисциплине, организованности, умению воспитывать подчиненных, пользовался большим авторитетом среди слушателей курса. При этом он никогда не унижал достоинства человека, на него не было обид, так как наказания всегда были адекватны проступку. Федор Иванович не любил много говорить, его принцип: «сказано — сделано». Всегда был честен, не терпел обмана подчиненных. При этом курсант Комаров никогда не стремился выделиться, не искал привилегий, не хвастал успехами.

В октябре 1947 г. Ф.И. Комаров блестяще окончил академию с отличием и золотой медалью, его имя было высечено на мраморной Доске почета. Выпуск 1947 г.

был богат талантами, из этого выпуска вышли Министр здравоохранения СССР С.П. Буренков, ряд академиков. В том же 1947 г. Федор Иванович был зачислен в адъюнктуру кафедры госпитальной терапии (ВММА), которой руководил видный клиницист, академик АМН СССР, генерал-майор медицинской службы Н.И. Лепорский. В 1950 г. Федор Иванович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, при этом раскрылись его таланты вдумчивого исследователя, исключительная работоспособность. После окончания адъюнктуры Ф.И. Комаров был оставлен на той же кафедре в должности преподавателя. В 1956 г. ВММА была объединена с Военно-медицинской академией (ВМА). В ВМА в 1957 г. учреждается исследовательская лаборатория питания, руководителем отдела в которой назначается подполковник медицинской службы Ф.И. Комаров. В 1959 г. он занимает должность заместителя начальника кафедры усовершенствования врачей ВМА. В 1961 г. он успешно защитил докторскую диссертацию, в 1964 г. был утвержден в звании профессора, а в 1967 г. — назначен начальником кафедры терапии усовершенствования врачей ВМА. Научные интересы Федора Ивановича всегда были подчинены проблемам практического здравоохранения, он постоянно был в курсе достижений современной теоретической медицины, использовал их в интересах клиники, уделяя внимание новым методам диагностики и лечения.

Федор Иванович — Врач с большой буквы. Его отличали доброта, чуткость к людям, благородство, обязательность, принципиальность, вежливость, тактичность, справедливость.

Федору Ивановичу были свойственны профессионализм, широта научного поиска, интеллигентность, высокая общая культура, доброжелательность, сочетание требовательности и справедливости. В 1972 г. Ф.И. Комаров был назначен на высокую почетную должность главного терапевта Министерства обороны СССР с переездом в Москву. В то же время его назначили заведующим кафедрой госпитальной терапии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. В 1988 г. при Министерстве здравоохранения СССР создана этическая комиссия, которую возглавил Федор Иванович Комаров, к тому времени академик АМН СССР, генерал-полковник медицинской службы, начальник ЦВМУ МО СССР.

Многие труды акад. Ф.И. Комарова имеют научное значение не только в нашей стране, но и в мировой практике. Хронобиологические исследования стали

преобладающими в научной деятельности Ф.И. Комарова, под его руководством выполнена одна из первых работ по суточному мониторингованию артериального давления и роли мелатонина в деятельности организма. В 1981 г. по инициативе Ф.И. Комарова была организована проблемная комиссия по хронобиологии и хрономедицине, которую он возглавил. Это позволило Федору Ивановичу сплотить всех ученых, изучающих эту проблему. Научное наследие Ф.И. Комарова огромно, он лично и в соавторстве опубликовал более 400 научных работ, в том числе более 30 монографий, руководств, учебников и справочников. Он — заслуженный обладатель почетных званий и наград как в России, так и за рубежом.

Важным периодом в жизни Федора Ивановича являются 1977–1989 гг., когда он проходил службу в должности начальника ЦВМУ МО СССР. В этот период коренной перестройки войскового звена медицинской службы по инициативе Ф.И. Комарова была создана система переподготовки кадров всех степеней. Ф.И. Комаров — один из создателей медицины катастроф. По его инициативе были созданы подвижные медицинские формирования экстренной медицинской помощи. Его личные качества как гражданина и врача ярко проявились в период чернобыльской катастрофы и землетря-

сения в Армении. Он выезжал в места бедствий и лично руководил оказанием помощи пострадавшим.

Федор Иванович Комаров в течение 20 лет был главным редактором журнала «Клиническая медицина».

Разносторонней и плодотворной была общественная деятельность Федора Ивановича. С 1974 по 1987 г. он был председателем Всесоюзного общества терапевтов. Заслуги Ф.И. Комарова перед государством, медицинской наукой, практическим здравоохранением принесли ему признание широкой медицинской общественности как в России, так и за рубежом, отмечены двумя орденами Ленина, двумя орденами Отечественной войны I степени, орденом Октябрьской революции и другими многочисленными орденами и медалями. Федор Иванович — Герой Социалистического Труда, лауреат Государственной премии СССР (1980), лауреат трех именных премий: им. М.П. Кончаловского (1979), С.П. Боткина (1985) и Н.И. Лепорского (1993). В 1993 году удостоен звания «Человек XX столетия» и награжден серебряной медалью. В Москве, России и за рубежом ученики и сотрудники Федора Ивановича Комарова всегда будут помнить о нем, гордиться тем, что учились, служили и работали под его руководством.

Вечная память дорогому Федору Ивановичу.