

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

**ООО «Медицинское
информационное агентство»**

www.clin-med.ru

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

С.В. Пархоменко

e-mail: medkniga@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0 п. л.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2020

Том 98, № 2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

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

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

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

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

М.М. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

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

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

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

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

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

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

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

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

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

Medical Informational Agency

www.clin-med.ru

Editorial office:

O.A. Platova

e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:

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

Subscription to the electronic
version of the journal:

www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2020

Volume 98, № 2

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

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

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

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

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

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

M.M. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.

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

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

Y.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Передовая**

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Руководящий состав военно-медицинской службы периода Великой Отечественной войны (к 75-летию Великой Победы)

85

Обзоры и лекции

Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINORCA)

89

Харитонов С.В., Лямина Н.П., Зайцев В.П. Факторы формирования удовлетворенности больных медицинской помощью

98

Оригинальные исследования

Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Эффективность ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при функциональной митральной регургитации

106

Уланова В.И., Мазуров В.И., Цинзерлинг В.А. Клинико-морфологическая характеристика инфекционного эндокардита

115

Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью

122

Лебедева Н.Б., Гофман В.В., Мельникова В.А., Дымова О.И., Устюжанина О.Ф. Распространенность гипогонадизма у мужчин среднего возраста и его связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний

130

Авезов С.А., Азимова С.М., Абдуллоев М.Х. Особенности течения и выживаемость больных циррозом печени с острой печеночной недостаточностью, возникшей на фоне хронической печеночной недостаточности

137

Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Аранович А.М., Алекберов Д., Ларионова Т.А., Чистова Е.А. Рентгеноморфологические изменения костей, образующих коленный сустав, у больных с различной этиологией укорочения и деформацией голени до и после лечения

142

Тагиева Ф.А. Антропометрические показатели и пищевое поведение беременных с ожирением

149

Editorial

Symonenko V.B., Knopov M.Sh., Taranukha V.K. The leadership of military medical services in the Great Patriotic War period (to the 75th anniversary of the Great Victory)

Reivews and lectures

Safonova E.A., Sukmanova I.A. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINORCA)

Kharitonov S.V., Lyamina N.P., Zaitsev V.P. Factors of patient satisfaction with medical care

Original investigations

Ryazanov A.S., Kapitonov K.I., Makarovskaya M.V., Kudryavtsev A.A. Effectiveness of angiotensin receptor inhibitors and non-lysine in functional mitral regurgitation

Ulanova V.I., Mazurov V.I., Zinzerling V.A. Clinical and morphological characteristics of infective endocarditis

Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V., Borovkov N.N. Cytokine-induced inflammation in anemia in patients with chronic heart failure

Lebedeva N.B., Gofman V.V., Melnikova V.A., Dymova O.I., Ustyuzhanina O.F. The prevalence of age-related hypogonadism in employed middle-aged men and its relationship with cardiovascular risk factors

Avezov S.A., Azimova S.M., Abdulloev M.H. The course and survival of patients with liver cirrhosis and acute liver failure on the background of chronic

Diachkova G.V., Diachkov K.A., Aranovich A.M., Alekberov D., Larionova T.A., Chistova E.A. Preoperative and postoperative radiomorphological changes in the bones forming the knee joint of patients with tibial shortening and deformities of different etiology

Tagieva F.A. Characteristics of anthropometric indicators and eating behavior of pregnant women with obesity

Заметки и наблюдения из практики

Королев М.А., Лetyагина Е.А., Банщикова Н.Е. Ревматическая полимиалгия на фоне аденокарциномы простаты

153

Конференции, съезды, симпозиумы

Попова Л.В. Всемирный день тромбозов 2019 и 22-й Международный конгресс ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова

157

Рецензии

Шептулин А.А. Я.С. Циммерман. Критический анализ некоторых современных концепций в гастроэнтерологии

160

Clinical notes and case reports

Korolev M.A., Letyagina E.A., Banshchikova N.E. Rheumatic polymyalgia on the background of prostate adenocarcinoma

Conferences, congresses, symposiums

Popova L.V. World Thrombosis Day 2019 and the 22nd International congress of the association of thrombosis, hemorrhages and vascular pathology named after A.A. Schmidt and B.A. Kudryashov

Reviews

Sheptulin A.A. Ya.S. Zimmerman. Critical analysis of some modern concepts in gastroenterology

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Симоненко В.Б.², Кнопов М.Ш.¹, Тарануха В.К.¹

РУКОВОДЯЩИЙ СОСТАВ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ ПЕРИОДА ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (к 75-летию Великой Победы)

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 125993, Москва, Россия

²ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал), 107392, Москва, Россия

Высокие показатели в работе медицинской службы в годы Великой Отечественной войны были достигнуты прежде всего благодаря хорошей организации медицинского обеспечения боевых действий войск, в руководстве которых ведущая роль принадлежала начальникам медицинской службы и главным медицинским специалистам Красной Армии и Военно-Морского Флота, а также главным медицинским специалистам фронтов, флотов и армий. Именно под их руководством в период войны были успешно разработаны и решены основные проблемы организации медицинского обеспечения войск, лечения раненых и больных, а также ряд санитарно-гигиенических и противоэпидемических вопросов (система этапного лечения раненых и больных с эвакуацией по назначению, лечение огнестрельных ран, ожогов, отморожений, вопросы переливания крови и др.). Работу многотысячного коллектива военных медиков в годы войны возглавляли крупные ученые, организаторы здравоохранения, специалисты, обладавшие огромными знаниями, талантом и неиссякаемым трудолюбием.

К л ю ч е в ы е с л о в а : руководители медицинской службы, медицинское обеспечение войск.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Руководящий состав военно-медицинской службы периода Великой Отечественной войны (к 75-летию Великой Победы). *Клиническая медицина*. 2020;98(2):85–88.
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-85-88>

Для корреспонденции: Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, проф., проф. кафедры военно-полевой терапии; e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

Symonenko V.B.², Knopov M.Sh.¹, Taranukha V.K.²

THE LEADERSHIP OF MILITARY MEDICAL SERVICES IN THE GREAT PATRIOTIC WAR PERIOD (to the 75th anniversary of the Great Victory)

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russia

²Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 107392, Moscow, Russia

High rates in the medical service works during the Great Patriotic War were achieved primarily due to the satisfactory organization of medical support for military operations and troops, in their leadership of which the leading role belonged to the heads of the medical service and the chief medical specialists of the Red Army and the Navy, as well as to the chief medical specialists of fronts, fleets and armies. During the war the main problems of the troops medical supply organization, wounded and sick treatment, as well as a number of sanitary and hygienic and anti-epidemic issues (the system of step-by-step treatment of the wounded and patients with evacuation to destination; gunshot wounds, burns, frostbites treatment, blood transfusion questions, etc.) were successfully solved under the leadership. During the war the many thousands of military doctors work was led by savants, organizers of health, and specialists with enormous knowledge, talent and inexhaustible diligence.

К e y w o r d s : heads of medical services; medical support to troops.

For citation: Symonenko V.B., Knopov M.Sh., Taranukha V.K. The leadership of military medical services in the Great Patriotic War period (to the 75th anniversary of the Great Victory). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):85–88. (in Russian)
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-85-88>

For correspondence: Vladimir B. Symonenko – MD, PhD, DSc, prof., professor of the Department of military field therapy; e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.10.19

Accepted 24.11.19

Знаменательная дата — 75-летие Великой Победы нашего народа над фашистской Германией — побуждает еще и еще раз обращаться к событиям тех незабываемых лет. Стремительный бег времени преодолел семь с половиной десятилетий со дня окончания Великой Отечественной войны. Но чем дальше в историю отходят годы войны, тем полнее и ярче проявляется ве-

личие героического подвига советского народа. Почти четыре года сверхпредельного напряжения духовных и материальных сил страны, без малого три года нашего единоборства с колоссальной военной машиной гитлеровской Германии, покорившей всю Западную Европу. Сознание справедливого характера войны с фашизмом, безграничная преданность своей Родине сплотили

наши народы в единую семью. Все они в одном строю героически сражались и самоотверженно трудились во имя защиты своей отчизны, общей победы над врагом, явили миру чудеса стойкости и мужества. Гигантская по масштабам и небывалая по напряжению борьба с фашизмом закончилась всемирно-исторической победой нашего народа и его славных Вооруженных Сил.

Вместе со всем многомиллионным народом в годы минувшей войны выполняли свой патриотический долг тысячи медицинских работников, показав образцы мужества, воинского подвига и беззаветной преданности своему долгу. Общими для них являлись такие черты, как глубокая любовь к Родине, сочетающаяся с интернационализмом, высокие моральные и нравственные качества, гуманизм, подлинное благородство. Эти черты раскрывались в повседневной работе, в тяжелых буднях военного времени — на поле боя, у операционного стола, у постели раненого и больного. Медики нашей страны вели героическую борьбу со смертью, вставшей на полях сражений, в батальонных и полковых медицинских пунктах, в медико-санитарных батальонах и госпиталях, не жалея своих сил. Особенно ярко проявлялись эти качества в исключительных случаях, нередко требовавших от них героизма и самопожертвования.

Родина высоко оценила их самоотверженный труд. Более 116 тыс. медиков были награждены орденами СССР, в том числе орденом Ленина — 285 человек, орденом Красного Знамени — более 3,5 тыс., орденом Отечественной войны 1-й и 2-й степени — около 15 тыс., орденом Славы — около 10 тыс., орденом Красной Звезды — более 86,5 тыс., а 47 медицинским работникам присвоено звание Героя Советского Союза. Крупные деятели отечественной военной медицины: главный хирург Красной Армии генерал-полковник медицинской службы Н.Н. Бурденко, главный хирург Военно-Морского Флота генерал-лейтенант медицинской службы Ю.Ю. Джанелидзе и начальник Военно-медицинской академии генерал-полковник медицинской службы Л.А. Орбели — были удостоены звания Героя Социалистического Труда. Свидетельством признания большого значения организаторской роли руководителей медицинской службы Красной Армии и видного места военной медицины в числе факторов, обеспечивших нашу победу в Великой Отечественной войне, является награждение некоторых ее представителей полководческими орденами страны. Ими были отмечены генерал-полковник медицинской службы Е.И. Смирнов и генералы медицинской службы М.Н. Ахутин, А.Я. Барабанов, М.М. Гурвич, Н.Н. Еланский, И.А. Клюсс, П.Г. Столыпин, Н.П. Устинов и др.

Высокие показатели в работе медицинской службы были достигнуты прежде всего благодаря хорошей организации медицинского обеспечения боевых действий войск, в руководстве которым ведущая роль принадлежала начальникам медицинской службы и главным специалистам Красной Армии и Военно-Морского

Флота, а также главным специалистам фронтов, флотов и армий. При организации лечебно-эвакуационного обеспечения войск в Великой Отечественной войне широко использовался опыт прошлых войн и особенно Первой мировой и Гражданской, а также боевых действий у озера Хасан, реки Халхин-Гол и Советско-финляндской войны. Однако лишь в период Великой Отечественной войны система оказания медицинской помощи раненым и больным впервые приобрела четкие организационно-штатные формы и превратилась в стройную и научно обоснованную систему. Именно в этот период были успешно разработаны и решены основные проблемы организации медицинского обеспечения войск, лечения раненых и больных, а также ряд санитарно-гигиенических и противоэпидемических вопросов (система этапного лечения раненых и больных с эвакуацией по назначению, лечение огнестрельных ран, ожогов, отморожений, вопросы переливания крови и др.).

Следует подчеркнуть, что руководство работой многотысячного коллектива военных медиков в период войны осуществляли крупные ученые, организаторы здравоохранения, специалисты, обладавшие огромными знаниями, опытом, талантом, неиссякаемым трудолюбием. Весьма примечательно, что среди личного состава медицинской службы Вооруженных Сил СССР в годы войны насчитывалось 4 академика, 22 заслуженных деятеля науки, 275 профессоров, 308 докторов медицинских наук, 558 доцентов, около 2000 кандидатов медицинских наук.

Все годы Великой Отечественной войны во главе медицинской службы Красной Армии стоял выдающийся организатор здравоохранения и военной медицины генерал-полковник медицинской службы Е.И. Смирнов. Большой отряд флотских медиков возглавлял талантливый руководитель медицинской службы Военно-Морского Флота профессор генерал-лейтенант медицинской службы Ф.Ф. Андреев. Особого внимания заслуживает выдающаяся роль руководителей военно-медицинской службы, чьи умение, опыт и организаторский талант позволили успешно решать сложные задачи медицинского обеспечения войск. Начальниками медицинской службы фронтов в годы Великой Отечественной войны были А.Я. Барабанов, А.И. Бурназян, П.И. Бялик, Д.Н. Верховский, С.В. Викторов, В.И. Герасименко, А.Н. Григорьев, М.М. Гурвич, К.М. Жуков, Н.И. Завалишин, М.Я. Зетилов, М.С. Ицкин, И.А. Клюсс, А.Ф. Кобзев, П.В. Колесов, И.И. Куперин, Л.Р. Маслов, П.Д. Матюк, К.М. Михнов, М.А. Могучий, Л.М. Мойжес, К.С. Назаров, А.Е. Песис, Н.С. Руденко, С.А. Семека, А.Н. Соколов, И.И. Савицкий, П.Г. Столыпин, А.Н. Сырнев, Н.П. Устинов, М.А. Шамашкин, А.А. Шлыков, К.Н. Ярославцев.

Медицинскую службу Балтийского, Северного, Черноморского и Тихоокеанского флотов в период войны возглавляли Г.А. Бабкин, В.Р. Баудер, С.Н. Золотухин, А.М. Зотов, М.Н. Кравченко, М.Я. Кривошеин, А.Г. Назаров, А.В. Смольников, И.А. Толкачев.

Передовая

Приказом Наркома обороны СССР от 9 мая 1941 г. («Сборник положений об учреждениях санитарной службы военного времени») был учрежден институт главных медицинских специалистов Красной Армии. Этим приказом предусматривались должности главных хирургов фронтов, армейских хирургов, ведущих хирургов полевых и фронтовых эвакуационных пунктов, а также ведущих хирургов армейских и фронтовых лечебных учреждений и медико-санитарных батальонов. Вышеупомянутым приказом были введены аналогичные должности главных специалистов для врачей-терапевтов, эпидемиологов и др.

Трудно переоценить тот значительный вклад, который внесли главный хирург Красной Армии, его заместители, хирурги-консультанты Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) Красной Армии, главные хирурги фронтов и армейские хирурги в организацию лечебно-эвакуационного процесса. Вполне очевидно, что определяющее значение в разработке принципиальных основ организации хирургической помощи раненым и их лечении принадлежит «высшему эшелону» хирургической службы — главному хирургу Красной Армии академику Н.Н. Бурденко, его заместителям — профессорам С.С. Гирголаву, В.С. Левиту, В.Н. Шамо-ву, хирургам-консультантам ГВСУ Красной Армии — профессорам В.В. Гориневской и С.С. Юдину, а также главным хирургам фронтов А.И. Арутюнову, М.Н. Аху-тину, А.Н. Бакулеву, С.И. Банайтису, Ф.Ф. Березкину, Б.А. Боку, А.А. Вишневскому, Г.М. Гуревичу, И.Д. Да-нилову, Б.Д. Дивногорскому, Б.Д. Добычину, Н.Н. Елан-скому, И.А. Зворыкину, И.Н. Ищенко, А.А. Казанскому, И.С. Колесникову, И.А. Кривороту, Н.И. Кукуджано-ву, П.А. Куприянову, Д.Г. Мамавтавишвили, Н.Н. Ми-лостанову, П.Н. Напалкову, А.С. Осидзе, В.И. Попову, А.С. Ровнову, Д.П. Смирнову, Н.К. Сороко, П.Л. Сель-цовскому, А.Я. Флеровскому.

Именно они непосредственно в действующих армиях и на фронтах постоянно обобщали большой опыт работы военно-полевых хирургов в различных боевых операциях и изыскивали новые, более совершенные методы организации хирургической помощи. Главные хирурги фронтов и армейские хирурги обеспечивали руководство всей хирургической работой на фронте, включая разработку указаний по объему и содержанию квалифицированной и специализированной хирургической помощи раненым и их медицинской сортировке на этапах медицинской эвакуации; подбор и расстановку врачебных кадров хирургического профиля; контроль за качеством хирургической помощи и лечения раненых; организацию специализации и совершенствования хирургов; анализ и обобщение опыта работы по оказанию хирургической помощи раненым в медсанбатах и лечебных учреждениях армейских и фронтовых госпитальных баз. Под общим руководством

главных хирургов фронтов работали другие главные специалисты: стоматологи, офтальмологи, оториноларингологи и нейрохирурги фронтов.

Система организации терапевтической помощи начала формироваться уже в первые месяцы войны под руководством крупных и высококвалифицированных терапевтов нашей страны, при участии сотен клиницистов и тысяч практических врачей. Главным терапевтом Красной Армии был назначен профессор М.С. Вовси, главными терапевтами фронтов — профессора В.Х. Василенко, Б.Е. Вотчал, Э.М. Гельштейн, П.О. Дмитриев, П.И. Егоров, Б.В. Ильинский, А.В. Куковеров, Н.А. Куршаков, М.А. Лясс, А.М. Марков, Н.С. Молчанов, В.М. Новодворский, С.А. Поспелов, В.А. Равич-Щербо, М.Ф. Рябов, Г.А. Самарин, А.М. Черевков, Д.Н. Яновский и др.

На должностях армейских терапевтов находились профессор и доценты А.Ф. Александров, А.И. Германов, А.Г. Гукасян, Е.Б. Закржевский, Л.М. Георгиевская, А.Г. Дембо, Т.С. Истаманова, А.А. Кедров, Л.М. Рахлин, Б.А. Овчинников, М.И. Теодори, П.И. Шилов, В.Г. Шор, В.Б. Фарбер и др. Консультантами в госпитальных базах и крупных эвакуогоспиталях работали профессора В.Н. Виноградов, Г.Ф. Ланг, А.И. Нестеров, Е.М. Тареев, М.Д. Тушинский, М.В. Черноуцкий, Н.Д. Стражеско, М.Я. Арьев, С.О. Бадылкес, П.К. Булатов, Л.А. Варшамов, Б.П. Кушелевский, Д.Ф. Пресняков, С.М. Рысс, А.К. Щукарев и др.

Организационной основой для создания стройной системы оказания терапевтической помощи в годы минувшей войны послужили учреждение штатных должностей терапевтов во всех звеньях медицинской службы, создание госпиталей для легкораненых (ГЛР), терапевтических полевых подвижных госпиталей (ТППГ) и терапевтических эвакуационных госпиталей (ТЭГ) для оказания квалифицированной и специализированной терапевтической помощи, включение в штат хирургических госпиталей должностей терапевтов.

Большую и важную работу проделали в годы войны эпидемиологи нашей страны. На протяжении всей предшествующей истории неизбежным спутником войн являлись эпидемии инфекционных заболеваний, уносивших порой больше жизней, чем оружие неприятеля. В годы минувшей войны Красная Армия была надежно ограждена от этой опасности. Даже в завершающем периоде войны, когда наши воины освобождали поработанные гитлеровцами западноевропейские страны и действовали в крайне неблагоприятной эпидемической обстановке, медицинская служба не допустила развития и распространения массовых инфекционных заболеваний среди личного состава. Это стало возможным благодаря успешному осуществлению эффективной системы противозидемических мероприятий в действующей армии и в тылу.

Главными эпидемиологами Красной Армии в период войны были профессор И.Д. Ионин (1941–1943 гг.) и Т.Е. Болдырев (1943–1945 гг.), а главными эпидемиологами фронтов — И.Ф. Акимихин, К.Ф. Акинфиев,

¹ Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации (ЦАМО РФ), ф. 2, оп. 795437, д. 5, лл. 359–386.

М.Л. Безпрозванный, В.М. Берман, С.В. Висковский, Л.В. Громашевский, И.И. Елкин, М.В. Земсков, Г.А. Знаменский, В.М. Краков, В.Д. Краснов, А.С. Кузьминский, Б.П. Первушин, Т.Т. Позывай, В.Л. Портных, Г.Я. Синай, В.О. Холодовский, Г.И. Хоменко и др.

Приказом Наркома Военно-Морского Флота СССР от 1 сентября 1942 г. («Положение о главных специалистах санитарной службы Военно-Морского Флота и специалистах санитарной службы флотов и флотилий»²) был введен институт главных медицинских специалистов флотов. Главным хирургом ВМФ был профессор Ю.Ю. Джанелидзе, главным терапевтом ВМФ — профессор А.Л. Мясников, главным эпидемиологом ВМФ — профессор А.Я. Алымов. В годы Великой Отечественной войны на должностях главных медицинских специалистов флотов находились известные ученые Д.А. Арапов, И.Д. Житнюк, М.С. Лисицын, Б.А. Петров, Б.В. Пунин и др. (главные хирурги флотов), М.И. Мастбаум, Б.Н. Рубинштейн, Г.А. Смагин, М.А. Ясиновский (главные терапевты флотов), Я.К. Гиммельфарб, В.И. Иоффе, А.С. Каплан, Н.Н. Спасский (главные эпидемиологи флотов).

На руководящих должностях военно-медицинской службы было свыше 130 профессоров и около 150 доцентов. Более 40% руководящих работников до службы в армии занимались научной и педагогической деятельностью. Среди них было немало главных врачей больниц, заведующих медицинскими отделениями крупных лечебных учреждений, организаторов противоэпидемической службы в различных районах страны. В медицинских частях и учреждениях фронтов и армий работало значительное количество высококвалифицированных врачей. Например, в 1943 г. в Красной Армии различные медицинские должности занимали более 1000 докторов и кандидатов медицинских наук. На Ленинградском фронте только в учреждениях фронтового подчинения работали 46 докторов медицинских наук и 158 кандидатов медицинских наук.

Все возрастающее в ходе войны место в деятельности ученых занимало обобщение опыта медицинского обеспечения войск. Одной из эффективных форм обобщения военного опыта организации медицинской помощи и реализации научных достижений являлось проведение научно-практических медицинских конференций во всех без исключения армиях, фронтах и флотах. Эти конференции, как правило, посвящались анализу итогов работы врачей в прошедших боевых операциях. Анализ достижений и ошибок на конкретном фоне проведенных боевых операций был хорошей школой для медицинских работников и позволял отобрать лучшее из накопленного опыта. Материалы упомянутых конференций издавались отдельными трудами и становились руководством к действию для врачей различных армий и фронтов.

30 июня 1944 г. Постановлением СНК СССР была учреждена Академия медицинских наук (АМН) СССР. Под ее руководством большая сеть научных учреждений страны совместно с практическими работниками лечебных учреждений Красной Армии и Военно-Морского Флота успешно разрабатывали такие важные в период войны проблемные вопросы, как изыскание эффективных методов лечения ран, в частности осложненных раневой инфекцией, совершенствование способов обезбоживания, заготовка донорской крови, производство вакцинных препаратов и др. Деятельность АМН СССР является убедительным доказательством органического переплетения во время войны задач, стоявших перед органами военного и гражданского здравоохранения, а следовательно, необходимости их постоянного взаимодействия. Показателен тот факт, что 18 из 60 действительных членов-основателей АМН СССР, утвержденных Постановлением СНК СССР от 14 ноября 1944 г., являлись генералами медицинской службы, а многие из членов-основателей АМН СССР — консультантами в системе госпитальных баз тыла страны.

Итоги деятельности медицинской службы Вооруженных Сил в Великой Отечественной войне общеизвестны — 72,3% раненых и 90,6% больных солдат и офицеров были излечены в госпиталях и медико-санитарных батальонах и возвращены в строй. За этими цифрами миллионы спасенных жизней, миллионы воинов, которым военные медики возвратили здоровье, возможность снова взять в руки оружие, а после войны вернуться к мирному труду.

В ходе войны все более отчетливо выявлялась роль медицинской службы как важнейшего источника пополнения Вооруженных Сил. Не случайно историки и крупные военачальники, говоря о работе медицинского состава в годы Великой Отечественной войны, прежде всего подчеркивают вклад медицинской службы в укрепление Красной Армии, в повышение ее боеспособности. «Успехи, достигнутые в лечении раненых и больных, в возвращении их в строй и к труду, по своему значению и объему равны выигрышу крупнейших стратегических сражений»³. Так оценен труд военных медиков в книге «Вторая мировая война».

Бессмертен подвиг народа, в жестоких битвах самой тяжелой войны современности защитившего свободу и независимость человечества от угрозы фашизма. Незабываем и самоотверженный труд многотысячной армии военных медиков, отдавших все силы и знания спасению раненых и больных защитников Родины. Героические традиции отечественной военной медицины, ярко проявившиеся на полях сражений, бережно хранятся и преумножаются медицинским составом Российской Армии и Военно-Морского Флота.

Поступила 21.10.19

Принята в печать 24.11.19

² Центральный военно-морской архив (ЦВМА), ф. 14, оп. 47. д. 216, лл. 210–214.

³ Вторая мировая война. — М.: Наука, 1966. — С. 189.

Обзоры и лекции

© САФОНОВА Е.А., СУКМАНОВА И.А., 2020

Сафонова Е.А., Сукманова И.А.

ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (MINOCA)

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, Барнаул, Россия

«MINOCA» (инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий) — новый термин в кардиологии, который объединил гетерогенную группу патологических состояний, в результате которых развивается инфаркт миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий. В статье раскрыты вопросы этиологии и патогенеза MINOCA, которые подразделяются на коронарогенные: необструктивный атеросклероз, коронар-спазм, микроваскулярная дисфункция, диссекция коронарной артерии, мышечный мостик, и некораногенные: миокардиты, кардиомиопатии, тромбофилии, тромбоэмболии легочных артерий. Привлекают к себе внимание вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, что определяет дальнейший выбор тактики ведения и лечения. В настоящее время нет рекомендаций по ведению и лечению пациентов с диагнозом MINOCA, соответственно, не разработаны методы профилактики. Термин «MINOCA» ставит перед нами ряд вопросов, многие из которых остаются открытыми для дальнейшей дискуссии и решения.

Ключевые слова: MINOCA, необструктивное поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда, микроваскулярная дисфункция, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA). *Клиническая медицина*. 2020;98(2):89–97. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97>

Для корреспонденции: Сафонова Екатерина Андреевна — врач-кардиолог кардиологического отделения острого инфаркта миокарда; e-mail: safonovapost@gmail.com

Safonova E.A., Sukmanova I.A.

MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE (MINORCA)

Altai regional cardiology clinic, 656055, Barnaul, Russia

«MINOCA» (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) is a new term in cardiology, which combines a different group of pathological conditions, as a result of which myocardial infarction develops with non-obstructive coronary arteries. The article reveals the etiology and pathogenesis of MINOCA, which is divided into coronarogenic: non-obstructive atherosclerosis, coronary spasm, microvascular dysfunction, coronary artery dissection, muscle bridge and not coronarogenic: myocarditis, cardiomyopathy, thrombophilia, pulmonary embolism. The issues of diagnosis and differential diagnosis attract attention, which determines the further choice of management and treatment tactics. Currently, there are no recommendations for the management and treatment of patients with a diagnosis of MINOCA; accordingly, prevention methods have not been developed. The term «MINOCA» poses a number of questions for us, many of which remain open for further discussion and resolution.

Key words: MINOCA, nonobstructive coronary artery disease, myocardial infarction, microvascular dysfunction, differential diagnosis.

For citation: Safonova E.A., Sukmanova I.A. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINORCA). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):89–97. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97>

For correspondence: Ekaterina A. Safonova — cardiologist in cardiology department of acute myocardial infarction Altai State Cardiological Dispensary, e-mail: safonovapost@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Safonova E.A., ORCID: 0000-0003-4773-0644

Sukmanova I.A., ORCID:0000-0001-8328-4050

Received 26.11.19

Accepted 24.12.19

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной 1,8 млн смертей ежегодно и составляет 20% от всех летальных исходов в Европе, несмотря на значимые вариации между странами [1]. Распространенность ИБС продолжает увеличиваться, но в Европе за последние десятилетия отмечается

тенденция к снижению уровня смертности, связанной с данным заболеванием [2].

Известно, что ИБС развивается в среднем на 7–10 лет позже у женщин, чем у мужчин, тем не менее ИМ остается ведущей причиной смертности у женщин [3]. Острый коронарный синдром (ОКС) в 3–4 раза чаще

встречается у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, однако в возрастной группе старше 75 лет преобладают женщины [4].

В начале XX века появились первые клинические свидетельства, описывающие соотношение между образованием тромба в коронарной артерии [5] и связанными с ним клиническими признаками [6]. Несмотря на эти важные наблюдения, прошло немало времени до того, как было достигнуто общее клиническое принятие этой клинической единицы, частично из-за одного патолого-анатомического исследования, которое не выявило тромбов в коронарных артериях у 31% пациентов, умерших от ИМ [7]. На протяжении многих лет использовалось несколько разных определений ИМ, что приводило к спорам и путанице.

В настоящее время используется четвертое универсальное определение инфаркта миокарда, в которое включены следующие критерии [8]: нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99-й перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных:

- симптомы ишемии миокарда;
- вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологического зубца Q;
- выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно ишемической этиологии;
- выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии (не для ИМ 2-го и 3-го типов) [8].

Однако в нескольких крупных реестрах [9–11] ИМ выявлено, что у 1–13% пациентов ИМ произошел в отсутствие обструктивной ИБС. Эти и другие проблемы побудили клинических исследователей объединить термин «инфаркт миокарда» с необструктивными коронарными артериями (MINOCA) [12].

MINOCA — myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий). Постановка диагноза MINOCA требует как клинических подтверждений ИМ, так и подтверждения необструктивных коронарных артерий. Диагностические критерии MINOCA приведены в табл. 1.

Соответственно, диагноз ставится после коронарной ангиографии при оценке клинической картины, соответствующей ИМ. Следует отметить, что универсальное определение инфаркта миокарда указывает, что сочетание симптомов и достоверного повышения кардиомиомаркеров в соответствии с клинической картиной подтверждает ИМ. Следовательно, если нет клинически очевидного альтернативного диагноза, такого как миокардит или тромбоэмболия легочной артерии, диагноз MINOCA применим [8, 12]. То есть MINOCA — рабочий диагноз, а точнее, синдром, который дикту-

ет врачу после выполнения коронарной ангиографии (КАГ) необходимость проведения дополнительного обследования и дифференциальной диагностики с целью выявления причины, лежащей в основе данного состояния. Согласно универсальному определению ИМ, при MINOCA может развиваться ИМ как 1-го, так и 2-го типа [13].

Распространенность и клиническая картина

Распространенность MINOCA хорошо представлена в метаанализе S. Pasupathy и соавт. (2015), основанном на 27 клинических исследованиях и регистрах с участием 176 502 пациентов с ИМ, которым выполнялась КАГ: MINOCA встречался в диапазоне от 1% до 14% и в среднем составлял 6% [13].

В этом же обзоре [14] был определен ряд особенностей MINOCA: встречаемость в несколько более молодом возрасте (58,8 против 61,3 года; $p < 0,001$) и чаще у женщин (43% против 24% у мужчин; $p < 0,001$); одинаковая распространенность всех факторов риска ИБС (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, семейный анамнез), за исключением дислипидемии, которая при MINOCA (21%) выявлялась статистически значимо реже ($p < 0,001$), нежели среди пациентов с обструктивным поражением КА и ИМ (32%).

Более того, по данным регистра CRUSADE, женский пол и молодой возраст являются независимыми

Таблица 1

Диагностические критерии MINOCA

<p>Диагноз MINOCA ставится сразу же после коронарной ангиографии у пациента с признаками, соответствующими ИМ по следующим критериям</p>
<p>Критерии ИМ Нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99-й перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных клинических критериев: а) симптомы ишемии миокарда; б) вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ; в) появление патологического зубца Q; г) выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно ишемической этиологии; д) выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии</p>
<p>Необструктивные коронарные артерии на ангиографии Определяется как отсутствие обструктивной ИБС при коронароангиографии (то есть без стеноза коронарной артерии $\geq 50\%$) в любой потенциальной инфаркт-связанной артерии. Что включает таких пациентов, как: - с нормальными коронарными артериями (без стеноза более 30%); - с легким коронарным атероматозом (стеноз более 30%, но менее 50%)</p>
<p>Нет клинически очевидной причины острого состояния Во время ангиографии причина и, следовательно, конкретный диагноз для клинической картины неочевидны. Существует необходимость в дальнейшей оценке пациента по основной причине подтверждения MINOCA</p>

клиническими предикторами ИМ без атеросклеротической обструкции коронарного русла [15].

Однако есть и противоположные данные отечественных авторов, которые установили у больных MINOCA статистически значимо более высокий возраст, большую частоту артериальной гипертензии и диабета, меньшую частоту курения и одинаковую встречаемость дислипидемии [16].

Существенных различий в портрете больного НОКА (необструктивными коронарными артериями) по сравнению с пациентами с ОКА (обструктивными коронарными артериями) не выявлено. Однако такой неспецифический симптом, как сердцебиение, сопровождал ангинозную боль чаще в группе НОКА. Несмотря на то что прогноз у больных ОКС с НОКА и интактными КА лучше, чем у пациентов с ОКА, необходимо тщательно анализировать патогенез заболевания в каждом отдельном случае, так как именно у данной категории пациентов он представляется наиболее разнообразным. Поскольку у этих больных имеет место сочетание нескольких факторов, необходимо выделение ведущего фактора с более интенсивным воздействием именно в его направлении [17].

Этиология и патогенез

1. Разрыв атеросклеротической бляшки является частой причиной MINOCA. Это включено в понятие ИМ 1-го типа в универсальном определении инфаркта миокарда, даже когда тромб не может быть найденным [8]. В документе универсального определения MINOCA составляет 5–20% всех случаев ОИМ 1-го типа, что включает в себя визуализацию и патологические изменения в виде разрыва бляшки, изъязвления или эрозии. При проведении внутрисосудистого ультразвука разрыв или изъязвление бляшек наблюдается у 40% пациентов с MINOCA [18, 19]. Внутрикоронарная визуализация с более высоким разрешением (например, оптическая когерентная томография), вероятно, покажет еще более высокую распространенность повреждения атеросклеротической бляшки. Однако эти методики получили малую распространенность в виду нерутинного использования, хотя именно с их помощью доказано, что повреждение бляшки может произойти в области сосуда, который кажется нормальным при обычной ангиографии. Небольшая степень атеросклероза, даже минимальная, обычно видна на КАГ [20].

Миокардионекроз в MINOCA с разрывом бляшки опосредуется тромбозом, тромбоэмболией, спазмом сосудов или сочетанием этих процессов. Еще одна теория, которая была предложена в качестве объяснения для MINOCA в подтверждении инфаркта миокарда, — это спонтанный тромболизис или аутолиз коронарного тромбоза [21]. Спонтанный тромболизис считается эндогенным защитным механизмом от образования тромба даже в присутствии разорванной коронарной бляшки. Действительно, МРТ-визуализация может показать большие области отека миокарда с небольшими

участками некроза среди пациентов с MINOCA и разрушение атеросклеротической бляшки, предполагая, что кровоток был временно скомпрометирован в большем сосуде [21].

2. Спазм коронарной артерии, который может потенциально способствовать патогенезу ИМ у пациентов с обструктивной ИБС, получил пристальное внимание и в MINOCA. Это отражает гиперреактивность сосудистых гладких мышц к эндогенным вазоспастическим веществам (как при вазоспастической стенокардии), что также может встречаться при воздействии экзогенных вазоспастических агентов (например, кокаина или метамфетаминов) [21]. Провокационное тестирование на спазм продемонстрировало спазм у 27% пациентов с MINOCA [22]. ИМ с НОКА может быть презентацией *de novo* для пациентов с вазоспастической стенокардией или временным событием в тех случаях, когда диагноз уже верифицирован [23]. Клинические признаки вазоспастической стенокардии, которые соответствуют MINOCA, включают повторные эпизоды стенокардии покоя, которые быстро реагируют на нитраты короткого действия, особенно если связаны с преходящими ишемическими изменениями ЭКГ и демонстрируют циркадный паттерн (обычно ночная стенокардия) [24]. Капиллярный спазм также является потенциальной причиной возникновения MINOCA, так как повышенный уровень тропонина был обнаружен с помощью сверхчувствительных анализов после провокационных тестирований спазма, несмотря на отсутствие большого индуцибельного спазма сосудов [25]. Особенно часто спазм КА (коронарных артерий) как механизм развития MINOCA встречается в азиатской популяции больных; например, зарегистрированная частота коронарноспазма среди японских и корейских пациентов достигает 81% и 61%, соответственно [26, 27].

3. Тромбоэмболия коронарной артерии. Тромбоз может быть фактором, способствующим ИМ в совокупности с разрывом атеросклеротической бляшки или спазмом коронарной артерии, или может быть самостоятельной причиной при отсутствии этих факторов. Коронарный тромбоз может возникать из-за наследственных или приобретенных тромбофилий [22]. Эмболия в КА чаще всего возможна при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, имеющих своими осложнениями тромбоэмболии системного характера (пороки сердца, главным образом после протезирования клапанов, фибрилляция предсердий, тромб в полости левого желудочка, инфекционный эндокардит, опухоли сердца). При этом эмболия возможна как в эпикардальные КА, так и, что встречается чаще, в микроциркуляторное русло [28]. Наследственные нарушения тромбофилии включают фактор V лейденской тромбофилии, дефицит белка S и C. Скрининг тромбофилии с исследованиями на пациентах с MINOCA сообщили о 14% распространенности из этих наследственных расстройств [22]. Однако в реальной клинической практике скрининг на выявление тромбофилии выпол-

няется очень редко [13]. Приобретенные расстройства тромбофилии — антифосфолипидный синдром и миелопролиферативные расстройства, хотя они не были систематически исследованы в MINOCA. Считается, что фактор тромбоэмболии в MINOCA низкий из-за неадекватного скрининга. Например, мелкие коронарные сосуды, окклюзированные тромбами или эмболами, могут отсутствовать на ангиографии. Клиническая оценка коронарных тромбоэмболических нарушений представлена в табл. 2 [12].

4. Коронарная диссекция. Спонтанная коронарная диссекция обычно вызывает ИМ, хотя это не всегда может быть очевидным на КАГ [29], так же как гематома коронарных артерий без разрывов интимы [30]. Оптическая когерентная томография играет ключевую роль в постановке этого диагноза [31]. Состояние чаще встречается среди женщин. Причины появления спонтанной коронарной диссекции до сих пор неясны, но в большинстве случаев при скрининге выявляется, что фибромышечная дисплазия присутствует и в других сосудистых руслах. Изменения в составе интимамедиа из-за гормонального сдвига, отмечающегося при беременности и родах, также имеют значение. Боль-

шинство диссекций происходит при отсутствии атеросклеротических изменений [32].

5. Кардиомиопатия Такоцубо часто представлена как ОКС с изменениями сегмента *ST* [33, 34]. Переходный характер дисфункции левого желудочка озадачил врачей во всем мире [35]. Клиническая картина характеризуется острой, обратимой сердечной недостаточностью, связанной с оглушением миокарда, при отсутствии окклюзии КА [36].

6. Миокардит. Поскольку клиническая картина полиморфна, определенный диагноз (миокардит и его специфические этиопатогенетические формы) может быть поставлен только с помощью эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) [36]. Это состояние имеет переменную форму, включая ОКС при наличии/отсутствии желудочковой дисфункции и без обструктивных КА. Во многих случаях диагноз не будет клинически очевидным и рабочий диагноз MINOCA должен быть выставлен до конкретного тестирования [12]. Распространенность миокардита среди пациентов с клиническим диагнозом MINOCA варьирует в зависимости от изученного населения и, по данным последнего метаанализа, составляет около 33% [37].

7. Другие формы острого ИМ 2-го типа. ОИМ 2-го типа определяется как некроз клеток миокарда из-за того, что к миокарду поступает недостаточно кислорода. [5]. Причинами развития ОИМ 2-го типа могут быть анемия, тахикардия, дыхательная недостаточность, гипотония, шок, тяжелая артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка или без нее, гемодинамически значимый аортальный порок, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, вредные эффекты токсинов (например, сепсис) и фармакологических агентов (например, катехоламинов) [38].

8. Инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями неуточненной этиологии.

Вышеописанные причины MINOCA очень часто не диагностированы, что оставляет вопрос об этиологии и патогенезе открытым.

Помимо этого, нужно отметить, что возможно сочетание нескольких механизмов возникновения ишемии и некроза миокарда, например при необструктивной, но поврежденной атеросклеротической бляшке, может встречаться тромбофилия [9].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, дифференциальная диагностика

Диагностические критерии MINOCA приведены в табл. 1. Вне зависимости от причины возникновения MINOCA для постановки диагноза принципиально наличие следующих факторов.

1. Подтвержденный ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент; на ЭКГ — изменения сегмента *ST*, патологический зубец *Q* или впервые возникшая полная блокада левой (а с 2017 г. и правой) ножки пучка Гиса; при определении функции левого желудочка — выявление нарушений локальной сократимости или при перфузи-

Таблица 2

Диагностика причин коронарных тромбоэмболий

История пациента	Мерцательная аритмия, кардиомиопатия, протезирование клапана, протромботические факторы риска, (сердечная) опухоль, порок сердца, недавний эндокардит, недавний тромбоз или легочная эмболия, сопутствующий инсульт или системная эмболия
Симптомы	Лихорадка, признаки системной тромбоэмболии
Лабораторные анализы	Воспалительные маркеры, фактор V Лейдена, белок С, белок S, волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К) и культуры крови
ЭхоКГ	ФВ ЛЖ и желудочковый тромб, миксома и папиллярная фиброэластома, оценка предсердного шунта, клапанные пороки сердца с особым акцентом на признаки эндокардита, кальцинозные клапаны, подвижные бляшки в восходящей аорте, сброс справа налево (микропузырьки) для поиска ОО, ЧПЭхоКГ для ОО
КАГ	Неокклюзионные коронарные артерии или дистальные окклюзии, связанные с вмешательством воздушные эмболии. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование или ОКТ (оптическая когерентная томография) могут быть полезными для выявления атеросклеротического разрыва и эрозии бляшек, а также диссекции коронарных артерий или тромбоза, которые могут быть упущены во время ангиографии, особенно у пациентов с признаками атеросклероза

European Heart Journal. 2017;38:143–153.

Примечание. ЧПЭхоКГ — чрезпищеводная эхокардиография, ОО — открытое овальное окно.

онной визуализации миокарда — уменьшение объема жизнеспособного миокарда.

2. Исключение обструктивной ИБС (отсутствие стеноза $\geq 50\%$ по данным КАГ).

3. Отсутствие других клинически значимых причин развития ИМ, например таких, как сердечная травма [13, 39].

При исключении несердечных причин (например, ТЭЛА) легочная ангиография как рутинный метод диагностики не показана и должна быть резервом для клинически похожих на ТЭЛА случаев; в качестве скринингового метода необходима оценка D-димера, а также эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения острой перегрузки правых отделов сердца и легочной эмболии у пациентов с MINOCA.

При миокардите воспалительный генез возможного некробиотического поражения миокарда могут подтвердить диффузная гипокинезия стенок левого желудочка со значительным снижением фракции выброса при ЭхоКГ, высокий уровень С-реактивного белка, магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием, позволяющая установить морфологические признаки воспаления (отек, гиперемия, зоны некроза) и провести дифференциацию с инфарктоподобным вариантом миокардита. Диагностическая значимость данного метода при миокардитах настолько высока, что МРТ может рассматриваться как альтернативный метод эндомиокардиальной биопсии, которая в реальной практике используется очень редко. В табл. 3 представлены диагностические критерии миокардита [40].

Проведение внутрисосудистого ультразвука, оптической когерентной томографии в клинической практике встречается крайне редко, хотя это один из наиболее информативных методов определения ИБС при гемодинамически незначимых стенозах КА и диссекции КА как причины MINOCA [18, 19, 31].

Дифференциальная диагностика кардиомиопатии Такоубо, острого миокардита и ИМ вследствие окклюзии КА может быть сложной задачей. Высота тропонина относительно ниже при кардиомиопатии Такоубо по сравнению с ИМ. Некоторые пациенты поступают поздно и без характерной дисфункции ЛЖ. Более легкие формы также, вероятно, существуют, но не диагностируются. Если МРТ сердца выполняется сразу после поступления в больницу; то зачастую можно выявить отек миокарда, что имеет важное значение в диагностике MINOCA [12].

Если мы рассматриваем коронарospазм как причину MINOCA, для подтверждения которого необходимо проведение провокационных проб, рекомендуется внутрикоронарное введение ацетилхолина или, в случае известной коронарной анатомии и отсутствия многососудистого поражения, эргоновина [42]. Помня о том, что кокаин и амфетамины могут вызывать коронарospазм, приводящий к развитию MINOCA [43], следует обращать внимание на анамнез и у некоторых пациентов выполнять скрининговое исследова-

ние мочи на симпатомиметики. В некоторых случаях спазм может захватывать микроциркуляторное русло («микрососудистый спазм») [13]. Также диагноз «вазоспастическая стенокардия» может быть выставлен при спонтанных эпизодах стенокардии покоя, если отмечаются изменения сегмента ST (при проведении ХМ-ЭКГ, нагрузочных проб) с положительным эффектом от нитратов; следует учитывать, что эти изменения не всегда возможно зафиксировать вследствие того, что проведение нагрузочных проб не показано в острой фазе ИМ [24].

Первичный коронарный «микрососудистый» генез в развитии MINOCA является весьма сложным в диагностике и устанавливается только после исключения других возможных механизмов. Для подтверждения данного нарушения возможна оценка резерва коронарного кровотока при проведении доплер-ЭхоКГ и провокационных медикаментозных проб [12].

Наследственные тромбофилии с наличием фактора V Leiden, протромбинового варианта G20210A, дефи-

Таблица 3

Диагностические критерии миокардита

Наличие ≥ 1 клинических проявлений и ≥ 1 диагностических критериев из разных категорий при отсутствии:

- 1) ангиографически подтвержденной ИБС (коронарный стеноз $\geq 50\%$);
- 2) известной ранее существовавшей патологии сердечно-сосудистой системы, а также экстракардиальной болезни, вызывающей подобные жалобы (ППС, ВПС)

Диагностика достоверности и этиологическая диагностика миокардита включают в себя оценку гистологии, иммуногистологии, инфекционных агентов с помощью ПЦР. Клинические проявления:

- Острый коронарный синдром с нормальной глобальной или региональной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ) по данным ЭхоКГ или МРТ, с увеличением или без увеличения тропонина (Тн) T/Tnl (который может иметь временное течение аналогично ОИМ или длительное высвобождение в течение нескольких недель или месяцев).
- Начало или прогрессирование СН.
- Неуточненная ХСН длительностью 3 мес.
- Опасное для жизни необъяснимое состояние (включая угрожающие жизни аритмии и внезапную abortивную смерть, кардиогенный шок, тяжелое нарушение функции левого желудочка)

Диагностические критерии:

- ЭКГ/холтер/стресс-тест показывают изменения ЭКГ в 12 отведениях — любое из следующих: атриовентрикулярная блокада от I до III степени или блокада пучков Гиса, изменение волны ST/T, паузы, желудочковая тахикардия или фибрилляция и асистолия, фибрилляция предсердий, уменьшение высоты зубца R, задержка внутрижелудочковой проводимости (расширенный комплекс QRS), аномальные зубцы Q, частые экстрасистолы и наджелудочковая тахикардия.
- Маркеры некроза кардиомиоцитов: повышение титра сердечного тропонина.
- Функциональные и структурные аномалии при визуализации сердца (ЭхоКГ/КАГ/МРТ), новые, необъяснимые другими причинами структуры и функции ЛЖ и/или ПЖ.
- Характеристика ткани с помощью МРТ-отека и/или LGE классического миокардита (в соответствии с критериями Лейк-Луиз)

цита фактора XII и белка C и S могут встречаться как при неизменных, так и при атеросклеротически пораженных КА. Стандартные исследования коагуляционной и антикоагуляционной составляющей гемостаза необходимы при подозрении на тромбофилию как причину MINOCA в случаях отягощенной наследственности, возникновении тромбоза до 50 лет у кровного родственника, тромбоза редкой локализации и повторного любой локализации, беременности, приеме оральных контрацептивов, а при подозрении на наследственную патологию — выявление генетических мутаций (лейденская мутация — V фактор, протромбиновая мутация — II фактор и др.) [13]. Также следует помнить о приобретенных гиперкоагуляционных состояниях, которые предрасполагают к MINOCA и встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани, включая системную красную волчанку, системный васкулит, при антифосфолипидном синдроме, истинной полицитемии и при использовании анаболических стероидов или эстрогенов/прогестинов [23].

Лечение

Учитывая, что причины MINOCA принципиально различаются, переходя к разделу лечения, важно акцентировать внимание на первопрочине и патогенезе у конкретного пациента, что может определять эффективность лечения и прогностические направления — от выздоровления до летального исхода. В табл. 4 представлены варианты MINOCA и их патогенетическая терапия [12].

В ряде отечественных работ сравнивалась частота использования стандартных лекарственных препаратов у больных MINOCA и I-м типом ИМ. У В.В. Рябова и соавт. [17] данные о частоте назначения таких препаратов, как антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адрено-

блокаторы, статины, нитраты, верапамил, дилтиазем, на догоспитальном и госпитальном этапах не различались. В то же время было отмечено, что прием антагонистов кальция нифедипинового ряда статистически значимо преобладал в группе пациентов с необструктивным поражением КА, нежели у больных с обструктивными изменениями КА (22,2% против 8,4%, соответственно). В другом исследовании при одинаковой частоте назначения вышеперечисленных групп лекарственных препаратов в стационаре в рекомендациях при выписке больным MINOCA указывается на статистически значимо меньшую частоту назначения аспирина, бета-адреноблокаторов, статинов при значительно увеличенной частоте назначения антагонистов кальция [33].

Также в работе Н.В. Дятлова и соавт. [16] в рекомендациях для дальнейшего амбулаторного лечения частота применения антиагрегантов (аспирин, клопидогрел, тикагрелор) была статистически значимо меньше в группе MINOCA при сопоставимой частоте использования статинов и бета-адреноблокаторов и больше — при применении антагонистов кальция и иАПФ/сартанов. При этом авторы обращают внимание на низкую степень приверженности к лечению в обеих группах больных, особенно в группе MINOCA при применении антиагрегантов, и статистически значимо более высокую приверженность, достигающую 80% (что необъяснимо) при применении БАБ и статинов в группе больных без обструктивного атеросклероза КА [13].

Остается открытым вопрос о приеме лекарственных препаратов для лечения пациентов с MINOCA как в стационаре, так и в дальнейшем — для улучшения прогноза с позиций вторичной профилактики (антиагреганты, статины, иАПФ/сартаны, бета-адреноблокаторы) [23] (рисунок).

Прогноз

По результатам некоторых крупных исследований, сообщается о практически двукратной разнице в смертности от всех причин: 1,1–2,6% в течение 30 дней и 3,3–6,4% в течение 12 мес. [44, 45]. Полученные результаты были сопоставимы с данными метаанализа [14] различных работ, где также общая смертность в течение 12 мес. при MINOCA составляла от 2,6% до 6,9%, в среднем — 4,7%, что было достоверно ниже по сравнению с ИМ, связанным с обструктивной ИБС (от 4,3% до 9,0%, в среднем — 6,7%). Также при ретроспективном анализе результатов исследования ACUTY было установлено, что у больных ИМ без подъема сегмента ST с атеросклеротической обструкцией КА в сравнении с пациентами с ИМ без атеросклеротической обструкции КА отмечается более неблагоприятный прогноз и имеется статистически значимо более высокий риск общей смертности в течение 1 года (5,2% против 1,6%; $p = 0,04$). Однако в корейском регистре ИМ 12-месячная смертность от всех причин у пациентов с MINOCA и ИМ с обструктивным атеросклерозом с поражением

Таблица 4

Патогенетическая терапия при MINOCA

Разрыв атеросклеротической бляшки	<ul style="list-style-type: none"> • Двойная антитромбоцитарная терапия в течение 1 года, далее пожизненная разовая антиагрегантная терапия • Статины
Спазм коронарной артерии	Блокаторы кальциевых каналов, нитраты
Тромбоэмболии, миокардит	Выявлению причины эмбола/миокардита (биопсия), наследственных/приобретенных тромбофилий, патогенетическая и этиотропная терапия
Спонтанная диссекция КА	Не рекомендуются статины (отсутствие атеросклеротической бляшки), эндоваскулярные вмешательства сопровождаются риском распространения диссекции
Кардиомиопатия Такоцубо	БАБ, иАПФ, кратковременно антитромботическая терапия
Неизвестная этиология	Статины, АСК



Рекомендуемый алгоритм диагностики MINOCA (European Heart Journal. 2017;38:143–153)

одного или двух сосудов оказалась одинаковой и составляла 3,1% и 3,2% соответственно [31].

В публикациях отечественных авторов В.В. Рябова и соавт. и Н.В. Дятлова и соавт. при оценке 12-месячного прогноза при MINOCA не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода, ИМ или реваскуляризации [16, 17].

Заключение

Термин MINOCA, получивший широкую распространённость и огласку в настоящее время, является гетерогенным и синдромным. Определяющим фактом является положение о том, что диагноз MINOCA, так же как и ИМ, связан с наличием механизма ишемии, ответственного за повреждение миоцитов при исключении неишемических причин возникновения, например таких как миокардит, что отличается от терминологии MINOCA, приводимой ранее, и подтверждает дискуссионность данного вопроса, существующую и в настоящее время. Сегодня MINOCA — «предварительный диагноз» на пути верификации диагноза и выбора тактики лечения [12, 13].

Следует учитывать, что многие методики обследования, рекомендованные при ОИМ без обструкции КА, остаются недоступными для широкого пользования.

Многогранность этиологических причин и принципиально различные подходы в лечении ставят перед

нами задачу о выработке алгоритма диагностики пациентов с подозрением на MINOCA и внедрением его в практику, что позволило бы вести регистр и более углублено изучать механизмы этиологии и патогенеза, а в дальнейшем, возможно, определять скрининговые методики для выявления предрасположенности и, как следствие, профилактики (как первичной, так и вторичной) возникновения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016;37 (42):3232–45.
2. Hartley A., Marshall D.C., Saliccioli J.D., Sikkil M.B., Maruthappu M., Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation.* 2016;133 (20):1916–26.
3. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E., Franconi F., Gerds E., Foryst-Ludwig A., Maas A.H., Kautzky-Willer A., Knappe-Wegner D., Kintscher U., Ladwig K.H., Schenck-Gustafsson K., Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur. Heart J.* 2016;37(1):24–34.
4. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. *Wien Med. Wschr.* 1878;28:97–102.
5. Obratzow V.P., Straschesko N.D. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z. Klin. Med.* 1910;71:116–32.

6. Herrick J.B. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912;59:2015–22.
7. Friedberg C.K., Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA*. 1939;112:1675–9.
8. Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D. White (New Zealand): the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* ehy462.
9. Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y., Neelon B.H., Roe M.T., Gibler W.B., Ohman E.M., Newby L.K., Peterson E.D., Hochman J.S. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J.* 2009;158:688–94.
10. Kang W.Y., Jeong M.H., Ahn Y.K. et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int. J. Cardiol.* 2011;146(2):207–12. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.001.
11. Larsen A.I., Galbraith P.D., Ghali W.A. et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 2005;95(2):261–3. doi:10.1016/j.amjcard.2004.09.014.
12. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds, H.R., Niessner, A., Rosano, G., Caforio, A.L.P., Tornvall P. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J.*, 2016. ehw149. doi:10.1093/eurheartj/ehw149/
13. Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) — модный термин или новая диагностическая концепция? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):765–73. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773.
14. Pasupathy S., Tavella R., McRae S., Beltrame J.F. Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries — diagnosis and management. *Eur. Cardiol. Rev.* 2015;10(2):79–82. doi:10.15420/eur.2015.10.2.79.
15. Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y. et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J.*, 2009;158(4):688–94.
16. Dyatlov N.V., Lykov Yu.V., Zhelnov V.V., Dvoretzky L.I. Some features of the pathogenesis of acute myocardial infarction with non-obstructive damage to the coronary arteries. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017;12(3):260–5. (in Russian) [Дятлов Н.В., Лыков Ю.В., Желнов В.В., Дворецкий Л.И. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(3):260–5].
17. Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V. et al. Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment in patients with nonobstructive coronary lesion: data from the RECORD-3 register. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;11(151):15–21. (in Russian) [Рябов В.В., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2017;11(151):15–21].
18. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S.N. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414–25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
19. Ouldzein H., Elbaz M., Roncalli J. et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2012;61(1):206. doi:10.1016/j.ancard.2011.07.011.
20. Jia H., Abtahian F., Aguirre A. D., Lee S., Chia S., Lowe H., Jang I.-K. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(19):1748–58. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.
21. Kovacs I.B., Gorog D.A., Yamamoto J. Enhanced spontaneous thrombolysis: A new therapeutic challenge. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2006;21(3):221–7. doi:10.1007/s11239-006-6579-0.
22. Kaski J.C., Crea F., Meran D., Rodriguez L., Araujo L., Chierchia S., Davies G., Maseri A. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986;74:1255–65.
23. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70.
24. Ong P., Athanasiadis A., Hill S. et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(7):523–7. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.050.
25. Arrebola-Moreno A.L., Arrebola J.P., Moral-Ruiz A., Ramirez-Hernandez J.A., Melgares-Moreno R., Kaski J.C. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):207–14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.
26. Kim M.H., Park E.H., Yang D.K. et al. Role of vasospasm in acute coronary syndrome — insights from ergonovine stress echocardiography. *Circ. J.* 2005;69 (1):39–43.
27. Fukai T., Koyanagi S., Takeshita A. Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: Study in patients with no significant coronary stenosis. *Am. Heart J.* 1993;126(6):1305–11.
28. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur. Heart J.* 2015;36(8):475–481.
29. Alfonso F., Paulo M., Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012;5:452–3.
30. Antonsen L., Thyssen P., Jensen L.O. Large coronary intramural hematomas: a case series and focused literature review. *Cardiovasc Revasc. Med.*, 2015;16:116–23.
31. Saw J., Mancini G.B.J., Humphries K., Fung A., Boone R., Starovoytov A., Aymong E. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheter. Cardiovasc. Intervent.*, 2015;87(2):E54–E61. doi:10.1002/ccd.
32. Saw J., Aymong E., Sedlak T., Buller C.E., Starovoytov A., Ricci D., Robinson S., Vuurmans T., Gao M., Humphries K., Mancini G.B. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7:645–55. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
33. Bybee K.A., Kara T., Prasad A., Lerman A., Barsness G.W., Wright R.S., Rihal C.S. Systematic Review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics st-segment elevation myocardial infarction. *Ann. Int. Med.* 2004;141(11):858. doi:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010.
34. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:56–9.
35. Pelliccia F., Greco C., Vitale C., Rosano G., Gaudio C., Kaski J.C. Takotsubo (stresscardiomyopathy). *Am. J. Med.* 2014;127:699–704.
36. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34:2636–48.
37. Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A., Chopard R., Collste O., Larauogoitia E. et al. A meta-analysis of individual data regarding prevalence and risk markers for myocarditis and infarction determined by cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;241:87–91.
38. Sandoval Y., Smith S.W., Thorsden S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014;63:2079–87.
39. Pasupathy S., Tavella R., McRae S., Beltrame J.F. Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries — diagnosis and management. *Eur. Cardiol. Rev.* 2015;10(2):79–82.
40. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J.,

- Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M., European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis. A Position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 2013;34:2636–48.
41. Madhavan M., Rihal C.S., Lerman A., Prasad A. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:1400–1.
42. Minor R.L. Jr., Scott B.D., Brown D.D., Winniford M.D. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann. Intern. Med.* 1991;115(10):797–806.
43. Chen J.P. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm. *J. Invasive Cardiol.* 2007;19(4):89–92.
44. Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J. Intern. Med.* 2013;273(2):182–5.
45. Frycz-Kurek A.M., Gierlotka M., Gąsior M. et al. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with nonST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiol. Pol.* 2010;68(11):1211–7.

Поступила 26.11.19
Принята в печать 24.12.19

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Харитонов С.В., Лямина Н.П., Зайцев В.П.

ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», 105120, Москва, Россия

Обзор содержит анализ наиболее часто ассоциируемых факторов с формированием удовлетворенности пациентов медицинской помощью по международным и российским исследованиям. Проведено сравнение демографических, медицинских, этнических, социальных и институциональных факторов, связанных с формированием удовлетворенности пациентов оказываемой им медицинской помощью по результатам международных и российских исследований. Размер выборки содержал более 15 500 научных публикаций, размещенных в трех поисковых базах eLibrary, PubMed и Кокрейновская библиотека. Для оценки частоты упоминания заданных слов проводилась процедура контент-анализа среди публикаций. Анализ частоты встречаемости публикаций осуществлялся с помощью алгоритмов поиска, заложенного в поисковых системах eLibrary, PubMed и Кокрейновская библиотека, после чего результаты обрабатывались методами параметрической статистики (применялась программа StatPlus Pro 5). Данные изучались за периоды «все время» и при трехлетней глубине поиска.

В результате были выделены такие наиболее часто встречающиеся факторы, как «персонал», «психическое состояние», «институциональные факторы», «ожидания», «внимание», «диагноз», «коммуникации», «совместные решения» и «демография». При сопоставлении данных, полученных в русскоязычной поисковой системе eLibrary и англоязычной PubMed по факторам, ассоциированным с формированием удовлетворенности пациентов медицинской помощью, выявлены конкретные отличия.

Способ исследования, применявшийся в настоящей работе, позволяет идентифицировать не только сами факторы, влияющие на удовлетворенность пациентов, но и уровень интереса исследователей к определенным аспектам рассматриваемой проблемы. Представляется обоснованным и оправданным использовать применительно к особенностям модели отечественного здравоохранения выявленные факторы для разработки программ управления удовлетворенностью пациентов, а по сути — для осуществления эффективного менеджмента качества медицинской помощи.

Ключевые слова: систематический обзор; удовлетворенность; формирующие факторы; медицинская помощь.

Для цитирования: Харитонов С.В., Лямина Н.П., Зайцев В.П. Факторы формирования удовлетворенности больных медицинской помощью. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):98–105. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-98-105>

Для корреспонденции: Харитонов Сергей Викторович — д-р мед. наук, врач-психотерапевт, психиатр; e-mail: sergeyhar@mail.ru

Kharitonov S.V., Lyamina N.P., Zaitsev V.P.

FACTORS OF PATIENT SATISFACTION WITH MEDICAL CARE

Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine of the Department of Health of the City of Moscow, 105120, Moscow, Russia

The review contains an analysis of the most commonly associated factors with the formation of patient satisfaction with medical care according to international and Russian studies. A comparison of demographic, medical, ethnic, social and institutional factors associated with the formation of patient satisfaction with the medical care provided by the results of international and Russian studies. The sample size contained more than 15,500 scientific publications placed in three search databases, eLibrary, PubMed and Cochrane library. The procedure of content analysis among publications was carried out to assess the frequency of mention of given words. The analysis of frequency of occurrence of publications was carried out by means of search algorithms put in search engines eLibrary, PubMed and Cochrane library, after which the results were processed by parametric statistics methods (StatPlus Pro 5 was used). The data were studied over «all-time» periods and at a three-year search depth.

As a result, the most common factors were identified, such as: «personnel», «mental state», «institutional factors», «expectations», «attention», «diagnosis», «communications», «joint decisions» and «demographics». When comparing the data obtained in the Russian-language search engine eLibrary and English-language PubMed on the factors associated with the formation of patient satisfaction with medical care, specific differences were revealed.

The method of research used in this work allows us to identify not only the factors affecting patient satisfaction, as well as the level of interest of researchers to certain aspects of the problem. It seems reasonable and justified to use, in relation to the peculiarities of the model of domestic health care, the identified factors for the development of patient satisfaction management programs, and in fact, for the implementation of effective quality management of medical care.

Keywords: systematic review; satisfaction; formative factors; medical care.

For citation: Kharitonov S.V., Lyamina N.P., Zaitsev V.P. Factors of patient satisfaction with medical care. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):98–105. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-98-105>

For correspondence: Sergey V. Kharitonov — MD, PhD, doctor-psychiatrist, psychotherapist; e-mail: sergeyhar@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kharitonov S.V., ORCID: 0000-0003-4445-5069; eLibrary SPIN:8116-3221

Lyamina N.P., ORCID: 0000-0001-6939-3234; Web of Science Researcher ID: M-4547-2014.
eLibrary SPIN-код: 4347-4426, AuthorID: 372643
Zaitsev V.P., ORCID: 0000-0003-0950-1066; eLibrary SPIN: 8273-9766

Received 22.10.19
Accepted 24.11.19

За последние годы в мире произошли качественные изменения в системе здравоохранения, касающиеся в том числе развития так называемого пациент-ориентированного подхода, основанного на принципах уважения и ориентации на индивидуальные интересы пациента, его нужды, ценности, а также открытость и вовлеченность в процесс принятия решений относительно оказания медицинской помощи [1, 2]. Такой подход имеет ряд преимуществ при его использовании: повышается комплаенс пациентов, реализуется преемственность лечения и, следовательно, улучшаются показатели здоровья населения. Сегодня в условиях поиска новых подходов к повышению качества оказания медицинских услуг удовлетворенность медицинской помощью пациентов может служить одним из важных критериев комплексной оценки деятельности медицинской организации и определения направлений ее оптимизации [3].

Удовлетворенность медицинской помощью, понимаемая как достижение целей человека в связи с оказанием ему этой помощи, может рассматриваться с нескольких позиций [4]. По сути, их можно определить как удовлетворенность, связанная с процессом оказания медицинской помощи, и удовлетворенность, связанная с результатами медицинского вмешательства. И если результаты оказания помощи во многом зависят от уровня развития медицинских технологий, то удовлетворенность процессом оказания медицинской помощи определяется иным набором факторов, значительная часть из которых представляется поддающейся регулированию независимо от уровня развития медицинских технологий [5]. Именно этому аспекту удовлетворенности — удовлетворенности процессом оказания медицинской помощи — и посвящена настоящая работа.

Проблема удовлетворенности больных медицинской помощью представляется одной из достаточно значимых [6], и, судя по росту числа научных публикаций в этой области за последние годы, ее актуальность растет. Много фактов говорят о том, что удовлетворенность оказываемой медицинской помощью сильно влияет на приверженность больных лечению и результаты лечения [7]. Такая связь неоднократно обсуждалась в научной литературе, и к настоящему времени проведено много изысканий, среди которых в том числе есть и довольно крупные международные проекты с государственным финансированием. Однако, несмотря на значительный интерес к проблеме и проведенные исследования, есть ряд серьезных трудностей, препятствующих прогрессу в этой области [8]. Так, во многих исследованиях указываются самые разные факторы, расцениваемые авторами как значимые в формировании удовлетворенности пациентов медицинской по-

мощью. В некоторых работах и вовсе приводятся целые перечни, включающие в себя более ста факторов [9]. Не случайно пока не представляется возможным создать валидизированный опросник удовлетворенности медицинской помощью [10]. Вес разных факторов, определяемых как влияющие на удовлетворенность, не сравниваются, а систематические обзоры по этой проблеме не дают желаемых результатов. Более того, перечни факторов, влияющих на формирование удовлетворенности, выглядят иногда очень внушительно, но коренным образом различаются в разных исследованиях, что, разумеется, вызывает вопросы к оценке их роли и критериям определения, что тот или иной фактор может считаться значимо влияющим на удовлетворенность. Значение возможных кросс-культурных отличий между факторами, влияющими на удовлетворенность, стимулировало проведение международных исследований, где в зависимости от принадлежности пациентов к той или иной расе оценивались роль и влияние разных факторов, ассоциирующихся с удовлетворенностью качеством оказания медицинской помощи [11, 12]. И хотя значимость такого рода исследований высока, к сожалению, и они не позволили дать ответы на ключевые вопросы: «Какие факторы наиболее существенно влияют на удовлетворенность больных качеством оказания медицинской помощи?» и «Каков вклад (вес) этих факторов в формирование этой удовлетворенности?»

Одной из возможностей в поисках ответа на эти вопросы нам представляется та, что связана с анализом того, какие из факторов чаще других упоминаются в научных публикациях.

Цель исследования

Идентификация наиболее часто упоминаемых в научных публикациях факторов, ассоциирующихся с удовлетворенностью пациентов оказанием медицинской помощи.

Дизайн исследования

Ввиду того что на сегодняшний день нет сколь либо устоявшихся представлений о влиянии разных факторов на удовлетворенность пациентов медицинской помощью и нет понимания, какие из факторов считать наиболее значимыми, представлялось целесообразным проведение анализа литературных данных с точки зрения оценки частоты упоминания разных факторов в научной литературе. Отбор только исследований с высоким уровнем доказательности при неопределенности количества влияющих факторов представлялся в данном случае не очень корректным и способным вызвать существенное смещение результатов и даже

выпадение некоторых факторов из поля зрения. В этой связи представлялось обоснованным изучение частоты цитирования тех или иных факторов в литературных источниках с разным уровнем убедительности доказательств.

Для этого было проведено двухэтапное исследование. На первом этапе в случайном порядке (рандомизация осуществлялась с помощью генератора случайных чисел) в трех поисковых базах (eLibrary, PubMed и Кокрейновская библиотека) отбирались публикации, представляемые по запросу «satisfaction medical care» для англоязычных статей и «удовлетворенность медицинской помощью» для русскоязычных статей.

Для рандомизации данных в настройках фильтров поисковых систем по результатам поиска использовалась настройка демонстрации по годам, а не по релевантности запроса. Далее из этих списков отбирались названия статей, их аннотации и ключевые слова (отбор проводился с помощью генератора случайных чисел).

Отобранные статьи, их заголовки, аннотации и ключевые слова анализировались с помощью контент-анализа, и на основе данных о частоте использования тех или иных слов в этих работах определялись те слова, которые могут быть отнесены к изучаемым факторам и имеющим наиболее высокую частоту (но не ниже 0,005%).

На втором этапе по отобранным словам-факторам проводился поиск в базах по запросам «satisfaction medical care + ключевое слово» (слово-фактор): глубина поиска — «за все время». Также проводилось сопоставление результатов в русскоязычной поисковой системе eLibrary и международной базе PubMed. Дополнительно было проведено исследование частоты цитирования «satisfaction medical care» при трехлетней глубине поиска в разных типах научных публикаций.

Методы исследования

Контент-анализ

Для оценки частоты упоминания тех или иных слов проводилась процедура контент-анализа среди публикаций, отображенных по запросу «satisfaction medical care». Для этого из числа публикаций по данному запросу случайно отбирались ключевые слова каждой десятой аннотации. Далее материал анализировался с помощью программы Miratext. В полученном облаке частотности слов выбирались те, которые чаще цитировались и могут быть интерпретированы как влияющие на удовлетворенность. Некоторые слова, такие как «обзор», «выздоровление» и т.п., имели высокую частоту, но по смыслу публикаций не были связаны с факторами влияния на удовлетворенность больных и поэтому исключались из анализа.

Анализ частоты встречаемости публикаций

Анализ частоты встречаемости публикаций осуществлялся с помощью алгоритмов поиска, заложенно-

го в поисковых системах eLibrary, PubMed и Кокрейновская библиотека с настройками фильтров поиска, позволяющих сопоставлять данные этих систем. После чего результаты обрабатывались методами параметрической статистики (применялась программа StatPlus Pro 5).

Результаты

На первом этапе — предварительного фильтра — на основе контент-анализа аннотаций, названий статей и ключевых слов по запросу «satisfaction medical care» (для eLibrary — «удовлетворенность медицинской помощью») среди наиболее часто упоминаемых факторов, влияющих на удовлетворенность пациентов, по данным литературных обзоров и оригинальных научных статей в поисковых системах eLibrary, PubMed и Кокрейновская библиотека определено, что процент повторений таких слов, как «удовлетворенность», «помощь», «медицинская», «satisfaction», «medical», «care», составил 1,51%, 1,27% и 1,01% соответственно. Из слов, которые можно считать релевантными пониманию факторов, влияющих на удовлетворенность больных медицинской помощью, наиболее часто встречалось в переводе с английского и на русском языке: «communication» — «коммуникация» (количество повторений 27 или 0,05%), «attention» — «внимание» (количество повторений 11 или 0,02%), «shared» — «совместное» (количество повторений 18 или 0,03%), «diagnosis» — «диагноз» (количество повторений 21 или 0,04%), «nurse» — «медсестра» (количество повторений 9 или 0,016%), «doctor» — «врач» (количество повторений 8 или 0,015%), «gender» — «пол» (количество повторений 6 или 0,011%), «age» — «возраст» (количество повторений 5 или 0,01%), «case» — «раса» (количество повторений 3 или 0,005%), «private» — «частная» (количество повторений 4 или 0,005%), «public» — «общественная» (количество повторений 5 или 0,01%), «expectations» — «ожидания» (количество повторений 9 или 0,016%), «psychological» & «mental» — «психическое» (количество повторений 11 или 0,02%).

На основе полученных данных были выделены следующие факторы.

1. *Коммуникация больного с персоналом.* Публикации, посвященные исследованиям влияния особенностей общения с пациентом на его удовлетворенность медицинской помощью.

2. *Внимание персонала к пациенту.* В некоторых публикациях определения этого термина несколько отличаются от аналогичных определений в других работах. Но так или иначе авторы говорят о влиянии внимания по отношению к больному на формирование у него удовлетворенности медицинской помощью.

3. *Совместное принятие решений.* Предполагает учет личных обстоятельств больного и согласование с ним лечения. Это довольно популярное направление подготовки медицинского персонала, актуальность которого растет последние несколько лет.

4. *Диагноз или особенности имеющегося у пациента заболевания.* Много работ оценивают удовлетворенность пациента оказываемой ему помощью через призму специфики имеющегося у него диагноза. Вместе с тем работ с дизайном исследования, удовлетворяющего критериям доказательных подходов, сравнивающих между собой влияние разных заболеваний на удовлетворенность пациентов медицинской помощью, нам найти не удалось.

5. *Персонал.* Во многих публикациях речь идет о врачах и медицинских сестрах: их роли в удовлетворенности пациента. Также рассматривается связь удовлетворенности персонала в зависимости от условий работы с удовлетворенностью больных получаемой медицинской помощью.

6. *Демография.* В ряде публикаций внимание исследователей привлекает гендерная специфика формирования удовлетворенности пациента, а также влияние на удовлетворенность возрастных особенностей и расовой принадлежности.

7. *Институциональные факторы,* такие как частная или публичная (государственная) помощь и размеры клиники.

8. *Ожидания больного.* Здесь речь идет о работах, исследующих влияние ожиданий больного перед оказанием ему медицинской помощи.

9. *Психические особенности пациента.* В публикациях этого типа исследуются как психологические, так и психопатологические аспекты формирования удовлетворенности пациентов медицинской помощью.

На втором этапе, учитывая то обстоятельство, что в результатах многих исследований часто говорится об особенностях формирования удовлетворенности в зависимости от культурных, этнических и даже региональных влияний, представлялось целесообразным сопоставить друг с другом частоту упоминания девяти вышеуказанных факторов в научной литературе. С этой целью представлялось целесообразным провести поиск в наиболее обширной поисковой системе PubMed (количество публикаций в Кокрейновской библиотеке очень мало по сравнению с PubMed и eLibrary), а для оценки особенностей изучения этих вопросов в России провести аналогичный анализ в русскоязычной поисковой системе РИНЦ (в eLibrary). Такой подход представляется актуальным и с точки зрения вопросов международной глобальной интеграции научных данных по формированию удовлетворенности медицинской помощью населения, и с точки зрения понимания особенностей механизмов формирования удовлетворенности пациентов медицинской помощью в России.

Глубина поиска за «все время»

В PubMed оценка частоты публикаций по каждому из выделенных с помощью контент-анализа факторов дала результаты, приведенные ниже на основании формулировок запросов, наиболее релевантных этим факторам.

1. *Коммуникация.* Публикационная активность, касающаяся роли коммуникаций в формировании удовлетворенности больных оказываемой им медицинской помощью, оценивалась по запросу «satisfaction medical care communication». По данному запросу получено 8705 поисковых результатов.

2. *Внимание к пациенту.* Для оценки публикационной активности в связи с этим фактором применялся запрос «satisfaction medical care attention», который дал 1276 поисковых результатов.

3. *Совместное принятие решений (SDM).* Частота публикаций оценивалась поисковым запросом «satisfaction medical care shared decision making». По этому запросу было получено 2597 результатов.

4. *Диагноз.* По этому фактору применялся запрос «satisfaction medical care diagnosis». Поиск дал 8308 результатов.

5. *Персонал.* В связи с большим числом публикаций, рассматривающих отдельно роль врачей и роль медсестер, по этому фактору были сделаны два отдельных запроса. По запросу «satisfaction medical care nurse» получено 7095 результатов. По запросу «satisfaction medical care doctor» — 7666. В сумме по фактору «персонал», включающему медсестер и врачей, получено 14 766 результатов поиска.

6. *Демография.* Из демографических факторов на формирование удовлетворенности чаще упоминаются влияние пола, возраста и расы. В этой связи сделано три отдельных запроса. По запросу «satisfaction medical care gender» получено 2137 результатов поиска. По запросу «satisfaction medical care age» получено 4593 результата. По запросу «satisfaction medical care race» получен 731 результат. В сумме по перечисленным демографическим факторам получен 7461 результат поиска.

7. *Институциональные факторы.* Среди них чаще других указывались частная и государственная форма медицинской помощи и размер учреждения. В этой связи запросы сделаны отдельно по каждой из категорий. По запросу «satisfaction medical care private» получен 1141 результат поиска. По запросу «satisfaction medical care public» получено 4814 результатов. Всего — 5955 результатов по всем перечисленным запросам.

8. *Ожидания больного.* Для оценки публикационной активности, касающейся исследований влияния ожиданий на удовлетворенность пациентов медицинской помощью, применялся запрос «satisfaction medical care expectations». По нему получено 3323 результата поиска.

9. *Психическое состояние больного.* Оценка публикационной активности в связи с этим фактором предполагала два аспекта. Встречаются публикации как связанные с оценкой психологических особенностей пациента, так и связанные с оценкой связи между удовлетворенностью медицинской помощью и психическими расстройствами у больных. В этой связи применялись два разных запроса. По запросу «satisfaction medical care mental» получено 2405 результатов поис-

ка. По запросу «satisfaction medical care psychological» получено 2802 результата. Таким образом, в сумме по обоим запросам получено 5207 результатов.

Принимая за 100% общее число публикаций на ресурсе PubMed, составившее 29 001 публикацию, по запросу «satisfaction medical care» (с настройкой фильтра «Best match», типами статей — «обзор» и «клиническое испытание» без учета доступности текста, на 04.08.2019), нетрудно посчитать соотношение частоты упоминания выделенных нами факторов. Так, в поисковой системе PubMed исследования, ассоциирующиеся с удовлетворенностью пациентов, в 50,9% случаев предполагали упоминание персонала, в 30% — особенности коммуникации с больным, в 28,6% случаях — имеющийся у пациента диагноз, в 25,7% — демографические особенности, в 21,5% — институциональные факторы, в 17,9% — психическое состояние пациента, 11,5% — его ожидания, 8,9% — совместные с пациентом и учитывающие его личные обстоятельства решения о лечении, в 4,3% — внимание по отношению к больному.

Для наглядности данные по некоторым факторам, отображающие соотношение между частотами их упоминания в научной литературе, представлены на рис. 1.

В русскоязычной поисковой системе eLibrary по запросу «удовлетворенность медицинской помощью» количество публикаций составило 540 результатов. Анализ частотного распределения публикаций по выделенным и ранее описанным девяти факторам показал следующие результаты (за 100% принималось общее число публикаций по запросу «удовлетворенность медицинской помощью» — 540).

Публикации, связанные с персоналом: запрос «удовлетворенность медицинской помощью медсестра» дал 2 результата, «удовлетворенность медицинской помощью врач» дал 132 результата. Таким образом, публикации, где указывается персонал в контексте влияния на удовлетворенность пациентов медицинской помощью, — 24,8% от числа всех работ, что на 26,1% реже, чем в PubMed. Обращает на себя внимание такой факт, что в русскоязычной поисковой системе eLibrary число публикаций, связывающих удовлетворенность

пациентов со словом врач (а не медсестра) в 66 раз выше, чем в англоязычном PubMed.

Публикаций, где рассматривается роль коммуникаций в формировании удовлетворенности пациентов (в eLibrary применялся запрос «удовлетворенность медицинской помощью общение»), обнаружено 8, что составляет 1,5%, что на 28,5% реже, чем в PubMed.

О влиянии диагноза на удовлетворенность пациента медицинской помощью (в запросе «удовлетворенность медицинской помощью диагноз») найдено 10 публикаций, что составляет 1,8%.

Роль демографических факторов анализировалась по трем поисковым запросам, связанным с возрастом, полом и расой, как и при поиске в PubMed. По запросу «удовлетворенность медицинской помощью пол» получен 1 результат, по запросу «удовлетворенность медицинской помощью возраст» — 2 результата, по запросу «удовлетворенность медицинской помощью раса» — 0 результатов. Таким образом, в сумме тема демографических показателей в контексте удовлетворенности пациентов встречается в 0,5% работ, что на 25,2% реже, чем в PubMed.

Частота публикаций об институциональных факторах оценивалась по запросу «удовлетворенность медицинской помощью частная», получено 12 результатов поиска. По запросу «удовлетворенность медицинской помощью государственное» получено 35 результатов. Таким образом, институциональные факторы рассматриваются в 8,8% публикаций, что на 12,7% реже, чем в PubMed.

Результатов поиска по запросу «удовлетворенность медицинской помощью психические» найдено 13, по запросу «удовлетворенность медицинской помощью психологические» — 39. Таким образом, по фактору «психическое состояние» идентифицируется 10,7% публикаций от числа всех работ по данной тематике. Этот показатель также низок (меньше на 7,2%) в сопоставлении с аналогичным в PubMed.

По запросу «удовлетворенность медицинской помощью ожидания» определено 35 результатов, 6,5% от числа всех работ по теме. Этот показатель в сопоставлении с аналогичным в PubMed ниже на 5%.

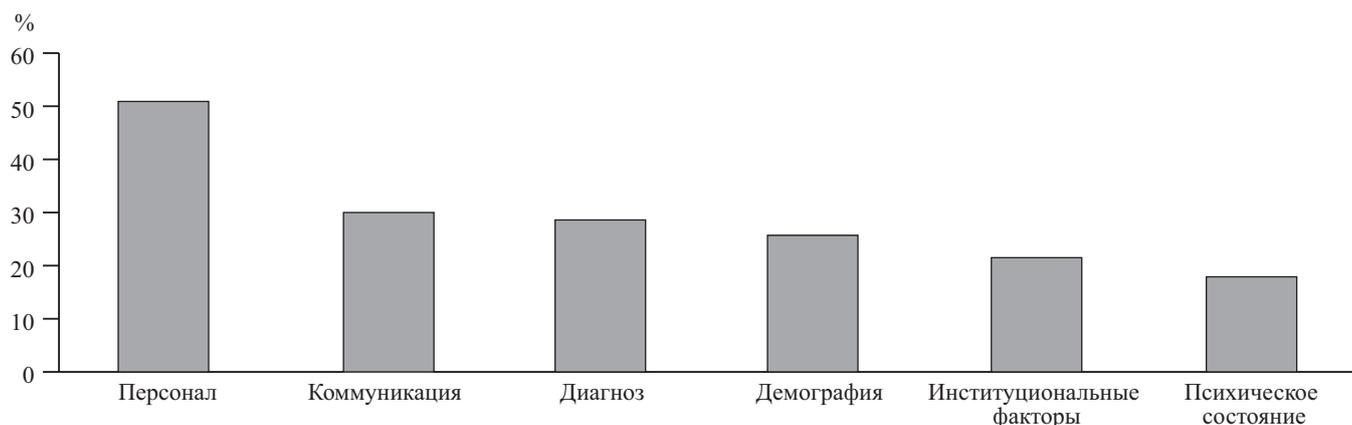


Рис. 1. Анализ публикационной активности по некоторым факторам, влияющим на удовлетворенность пациента

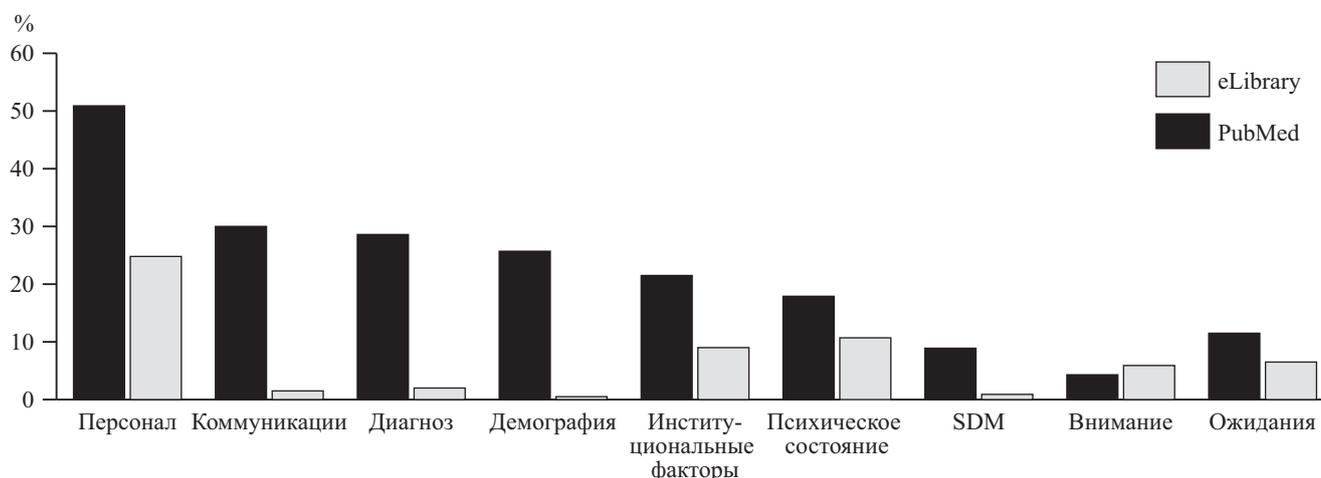


Рис. 2. Сравнительный анализ публикационной активности на ресурсах PubMed и eLibrary факторов, влияющих на удовлетворенность пациента (проценты указаны по отношению к общему числу публикаций на ресурсах, запрос «satisfaction medical care»)

Поиск публикаций, где идет речь о совместных с пациентом и учитывающих его личные обстоятельства решениях о лечении, осуществлялся по запросу «удовлетворенность медицинской помощью совместное», позволил обнаружить 5 публикаций, из которых только одна была строго релевантной условию совместного с пациентом поиска решений. Но даже при мягких условиях фильтра 5 публикаций — это 0,9% работ от числа всех по данной теме, что на 8,8% ниже по сравнению с аналогичными работами в PubMed.

Исследование по запросу «удовлетворенность медицинской помощью внимание» позволило выявить 32 результата — 5,9%, что на 1,6% чаще, чем по этой теме в PubMed.

Для наглядности частота цитирования факторов в PubMed и в eLibrary представлены графически на рис. 2.

Если для упрощения восприятия выделить топ-5 факторов, то, как видно из диаграммы, первая пятерка в международной поисковой системе PubMed включает «персонал», «коммуникации», «диагноз», «демография», «институциональные факторы» (далее идут «психическое состояние», «ожидания», «SDM» и «внимание»).

В русскоязычной поисковой системе eLibrary рейтинг цитирования факторов в топ-5 отличается, совпадая только по фактору «персонал». В порядке убывания (в скобках — соотношение относительных величин eLibrary к PubMed соответственно): «персонал» (1:2), «психическое состояние» (1:1,7), «институциональные факторы» (1:2,4), «ожидания» (1:1,7), «внимание» (1:0,7); далее — «диагноз» (1:14,3), «коммуникации» (1:20), «совместные решения» (1:9,8) и «демография» (1:51,4). Однако при интерпретации этих различий важно учитывать особенности организации медицинской помощи в России и других странах.

Трехлетняя глубина поиска

Представлял интерес анализ числа публикаций в поисковых системах за последнее 3 года с 2017 по 2019 г.

Материалом исследования послужили литературные данные, опубликованные в трех электронных базах: eLibrary, PubMed и Кокрейновская библиотека.

В Кокрейновской библиотеке по запросу «satisfaction medical care» всего приводятся данные по 139 обзорам и 5368 оригинальным исследованиям. Из источников указываются базы PubMed (2503 источника) и Embase (2401 источник). Доля публикаций, где приводятся результаты оригинальных исследований последних трех лет 2017–2019 гг. (до августа 2019 г.), достаточно высока по сравнению с количеством этих публикаций, сделанных «за все время» (глубина поиска «за все время»). Так, в 2017 г. было опубликовано 622 такие работы, в 2018 г. — 558 работ, а в 2019 г. опубликовано 164 работы. В сумме это составляет 25% (1344 работы) от числа всех публикаций, сделанных «за все время».

Обзор ресурса PubMed по запросу «satisfaction medical care» с настройкой фильтра «Best match», типами статей «обзор» и «клиническое испытание» без учета доступности текста позволяет идентифицировать 29 001 публикацию при глубине поиска «за все время». При трехлетней глубине поиска 2017–2019 гг. по запросу «satisfaction medical care» с настройкой фильтра «Best match», типами статей «обзор» и «клиническое испытание» без учета доступности текста определено 5866 результатов (20,2% от числа публикаций приходится на три последних года). В 2019 г. с января до августа сделано 1422 публикации, в 2018 г. — 2220 публикаций, в 2017 г. — 2224 публикации.

В динамике начиная с 2000 г. интерес к теме нарастает и число публикаций растет из года в год (рис. 3).

При трехлетней глубине поиска найдено 477 обзоров по заданной теме: в 2019 г. было сделано 83 обзора, в 2018 г. — 163, в 2017 г. — 231 обзор.

Оригинальных статей, где приводятся результаты экспериментальных исследований, за трехлетний период опубликовано 483: в 2019 г. — 36 работ, в 2018 г. — 215, в 2017 г. — 232 работы.

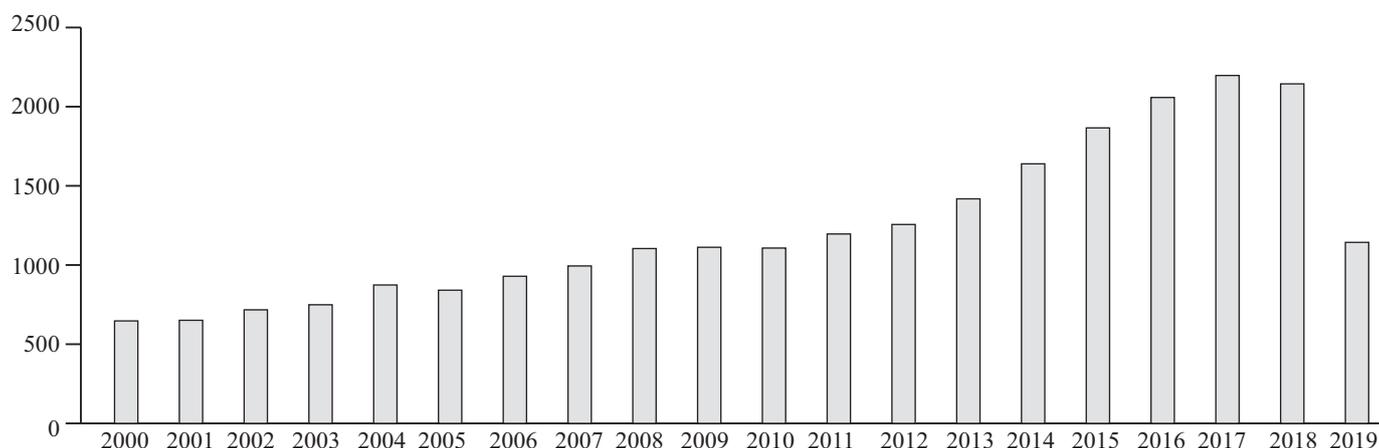


Рис. 3. Число публикаций в период 2000–2019 гг. в PubMed по запросу «satisfaction medical care»

В базе eLibrary по аналогичному запросу «удовлетворенность медицинской помощью» обнаружено 540 публикации всего, без учета доступа к ним (в фильтре были включены только названия публикаций, аннотации и ключевые слова, как и при поиске в PubMed, исключены отчеты и патенты). Из них в 2017 г. сделано 160 публикаций, в 2018 г. — 105 публикаций, за восемь месяцев 2019 г. — 15 публикаций. Таким образом, за последние три года (2017–2019 гг.) сделано 51,8% от числа публикаций (глубина поиска «за все время»). Оригинальных статей, опубликованных в журналах за 2017–2019 гг., обнаружено 137. Из них большинство (91 публикация) — это результаты социологических исследований и опросов пациентов, 16 обзоров литературы, а 17 статей посвящены экспериментальным исследованиям.

Заключение

Способ исследования, применявшийся в настоящей работе, позволяет идентифицировать не столько сами факторы, влияющие на удовлетворенность пациентов, сколько уровень интереса исследователей к определенным аспектам рассматриваемой проблемы. Поэтому не было возможности провести прямое исследование факторов при таком подходе. Однако в качестве предварительных ориентиров результаты исследования представляют ценность для разработки комплексной системы управления удовлетворенностью медицинской помощью, где в зависимости от характера и веса того или иного фактора, влияющего на удовлетворенность, можно определять характер и объем способов влияния на повышение общего уровня удовлетворенности больных.

В частности, с высокой долей вероятности можно предполагать, что особенности состояния сторон, взаимодействующих в коммуникации «медицинский работник — пациент», являются ключевыми в формировании удовлетворенности оказываемой медицинской помощи независимо от культурной специфики. В данных, полученных из англоязычной PubMed, и русскоязычных данных из eLibrary наибольшее число исследований по теме удовлетворенности пациентов меди-

цинской помощью связаны с персоналом, психическим состоянием пациентов, их ожиданиями и вниманием к больному. При этом персонал в качестве ассоциирующегося с удовлетворенностью больных фактора фигурирует значительно чаще, чем все остальные.

Также представляется возможным сделать вывод, что учет персональных жизненных обстоятельств пациента с целью гармонизации назначаемого (и/или назначенного) лечения и личных обстоятельств и планов больного — очень важный аспект повышения уровня удовлетворенности пациентов. Здесь важным оказывается и сам факт, что назначения, предписываемые пациенту, не должны восприниматься им как нечто чужеродное и потому в итоге становящееся нежелательным, и то, что учет его личных обстоятельств персоналом автоматически предполагает внимание и неформальную, а точнее говоря, находящуюся за пределами формального взаимодействия коммуникацию.

Очевидно, что такое поведение медицинского персонала предполагает рост нагрузки на него. Поэтому главным вопросом можно считать — «Почему медицинский персонал должен хотеть уделять пациенту внимание, выходящее за пределы формального общения?»

В целом представляется оправданным применительно к особенностям модели отечественного здравоохранения использовать выявленные факторы для разработки программ управления удовлетворенностью пациентов, а по сути — для осуществления менеджмента качества медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Ozkaynak M., Brennan P.F., Hanauer D.A., Johnson S., Aarts J., Zheng K., Haque S.N. Patient-centered care requires a patient-oriented workflow model. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2013; 20(e1): 14–6. doi: 10.1136/amiajnl-2013-001633. Epub 2013 Mar 28.
- Poitras M.E., Maltais M.E., Bestard-Denommé L., Stewart M., Fortin M. What are the effective elements in patient-centered and multimorbidity care? A scoping review. *BMC Health Serv. Res.* 2018;18(1):446. doi: 10.1186/s12913-018-3213-8. Review.

3. Mallidou A.A., Frisch N., Doyle-Waters M.M., MacLeod M.L.P., Ward J., Atherton P. Patient-Oriented Research Competencies in Health (PORCH) for patients, healthcare providers, decision-makers and researchers: protocol of a scoping review. *Syst. Rev.* 2018;7(1):101. doi: 10.1186/s13643-018-0762-1. Review.
4. Sidani S., Epstein D.R. Toward a Conceptualization and Operationalization of Satisfaction with Nonpharmacological Interventions. *Res. Theory Nurs. Pract.* 2016;30(3):242–57. [https://doi: 10.1891/1541-6577.30.3.242](https://doi.org/10.1891/1541-6577.30.3.242).
5. Бокерия О.Л., Шварц В.А., Сокольская М.А., Сатюкова А.С. Факторы, влияющие на удовлетворенность лечением кардиохирургических больных. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2019;20;6:484–90.
6. Sidani S., Epstein D.R., Fox M. Psychometric evaluation of a multi-dimensional measure of satisfaction with behavioral interventions. *Res. Nurs. Health.* 2017;40(5):459–69. [https://doi: 10.1002/nur.21808](https://doi.org/10.1002/nur.21808).
7. Stroupe K.T., Hynes D.M., Giobbie-Hurder A., Oddone E.Z., Weinberger M., Reda D.J., Henderson W.G. Patient satisfaction and use of Veterans Affairs versus non-Veterans Affairs healthcare services by veterans. *Med. Care.* 2005;43(5):453–60. [https://doi: 10.1097/01.mlr.0000160377.82164.d3](https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000160377.82164.d3)
8. Цыганков Б.Д., Малыгин Я.В. Подходы к изучению факторов, влияющих на удовлетворенность пациентов медицинской помощью (по данным иностранной литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014;22;4:18–22.
9. Li L., Lee N.J., Glicksberg B.S., Radbill B.D., Dudley J.T. Data-Driven Identification of Risk Factors of Patient Satisfaction at a Large Urban Academic Medical Center. *PloS one.* 2016;11(5):e0156076 | added to CENTRAL: 31 August 2017 | 2017 Issue 8. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0156076](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156076)
10. Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфилин Д.С., Куликов Е.С., Табакаев Н.А., Воробьева О.О. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить? *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения».* Ссылка активна на 01.08.2019. [https://doi:10.21045/2071-5021-2016-49-3-5](https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-49-3-5).
11. Young G.J., Meterko M., Desai K.R. Patient satisfaction with hospital care: effects of demographic and institutional characteristics. *Med. Care.* 2000;38(3):325–34. [https://doi:10.1097/00005650-200003000-00009](https://doi.org/10.1097/00005650-200003000-00009).
12. Noro I., Roter D.L., Kurosawa S., Miura Y., Ishizaki M. The impact of gender on medical visit communication and patientsatisfaction within the Japanese primary care. *Patient education and counseling.* 2018;101(2):227–32. added to CENTRAL: 28 February 2019 | 2019 Issue 2. [https://doi:10.1016/j.pec.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.08.001)
2. Poitras M.E., Maltais M.E., Bestard-Denomme L., Stewart M., Fortin M. What are the effective elements in patient-centered and multimorbidity care? A scoping review. *BMC Health Serv. Res.* 2018;18(1):446. doi: 10.1186/s12913-018-3213-8. Review.
3. Mallidou A.A., Frisch N., Doyle-Waters M.M., MacLeod M.L.P., Ward J., Atherton P. Patient-Oriented Research Competencies in Health (PORCH) for patients, healthcare providers, decision-makers and researchers: protocol of a scoping review. *Syst. Rev.* 2018;7(1):101. doi: 10.1186/s13643-018-0762-1. Review.
4. Sidani S., Epstein D.R. Toward a Conceptualization and Operationalization of Satisfaction with Nonpharmacological Interventions. *Res. Theory Nurs. Pract.* 2016;30(3):242–57. [https://doi: 10.1891/1541-6577.30.3.242](https://doi.org/10.1891/1541-6577.30.3.242).
5. Bokeriya O.L., Shvarts V.A., Sokol'skaya M.A., Satyukova A.S. Factors affecting satisfaction with treatment of cardiac surgery patients. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolovaniya.* 2019;20;6:484–90. (in Russian)
6. Sidani S., Epstein D.R., Fox M. Psychometric evaluation of a multi-dimensional measure of satisfaction with behavioral interventions. *Res. Nurs. Health.* 2017;40(5):459–69. [https://doi: 10.1002/nur.21808](https://doi.org/10.1002/nur.21808).
7. Stroupe K.T., Hynes D.M., Giobbie-Hurder A., Oddone E.Z., Weinberger M., Reda D.J., Henderson W.G. Patient satisfaction and use of Veterans Affairs versus non-Veterans Affairs healthcare services by veterans. *Med. Care.* 2005;43(5):453–60. [https://doi: 10.1097/01.mlr.0000160377.82164.d3](https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000160377.82164.d3).
8. Tsygankov B.D., Malygin Ya.V. Approaches to the study of factors that affect patient satisfaction with medical care (according to foreign literature). *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2014;22;4:18–22. (in Russian)
9. Li L., Lee N.J., Glicksberg B.S., Radbill B.D., Dudley J.T. Data-Driven Identification of Risk Factors of Patient Satisfaction at a Large Urban Academic Medical Center. *PloS One.* 2016;11(5):e0156076 | added to CENTRAL: 31 August 2017 | 2017 Issue 8. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0156076](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156076)
10. Kobyakova O.S., Deev I.A., Tyufilin D.S., Kulikov E.S., Tabakaev N.A., Vorob'eva O.O. Satisfaction with medical care: how to measure and compare? *Elektronnyi nauchnyi zhurnal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»* URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/753/30/Ssylka_aktivna_na_01.08.2019. (in Russian) [https://doi:10.21045/2071-5021-2016-49-3-5](https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-49-3-5)
11. Young G.J., Meterko M., Desai K.R. Patient satisfaction with hospital care: effects of demographic and institutional characteristics. *Med. Care.* 2000;38(3):325–34. [https://doi:10.1097/00005650-200003000-00009](https://doi.org/10.1097/00005650-200003000-00009).
12. Noro I., Roter D.L., Kurosawa S., Miura Y., Ishizaki M. The impact of gender on medical visit communication and patientsatisfaction within the Japanese primary care. *Patient education and counseling.* 2018;101(2):227–32. added to CENTRAL: 28 February 2019 | 2019 Issue 2. [https://doi:10.1016/j.pec.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.08.001)

REFERENCES

1. Ozkaynak M., Brennan P.F., Hanauer D.A., Johnson S., Aarts J., Zheng K., Haque S.N. Patient-centered care requires a patient-oriented workflow model. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2013;20(e1):14–6. doi: 10.1136/amiajnl-2013-001633. Epub 2013 Mar 28.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Рязанов А.С.¹, Капитонов К.И.², Макаровская М.В.², Кудрявцев А.А.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И НЕПРИЛИЗИНА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ

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

²ГБУЗ Клинико-диагностический центр №4 Департамента здравоохранения Москвы, 121609, Москва, Россия

Цель: сакубитрил/валсартан превосходит валсартан в изменении функциональной митральной регургитации (МР) в лучшую сторону благодаря двойному ингибированию системы ренин-ангиотензин и неприлизин. **Материал и методы.** В этом двойном слепом исследовании случайным образом распределили назначение сакубитрила/валсартана или валсартана в дополнение к стандартной медикаментозной терапии при сердечной недостаточности среди 90 пациентов с сердечной недостаточностью с хронической функциональной МР (вторичной по отношению к дисфункции левого желудочка — ЛЖ). Первичной конечной точкой было изменение эффективной площади отверстия регургитации в течение 12-месячного наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения объема регургитации, конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ и площади неполного закрытия митральных створок. **Результаты.** Уменьшение эффективной площади отверстия регургитации было значительно более выражено в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана ($-0,048 \pm 0,095$ против $-0,012 \pm 0,105$ см²; $p = 0,032$), в анализе эффективности лечения, включающем 90 пациентов (100%). Объем регургитации также значительно уменьшился в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с группой валсартана (среднее различие $-7,3$ мл; 95% ДИ от $-12,6$ до $-1,9$; $p = 0,009$). Не было никаких существенных различий между группами в отношении изменений в площади неполного закрытия митральных створок и объемах ЛЖ, за исключением индекса конечного диастолического объема ЛЖ ($p = 0,044$). Не отмечено существенных различий в изменении артериального давления между обеими группами лечения. **Выводы.** Среди пациентов с вторичной функциональной МР сакубитрил/валсартан снижал МР в большей степени, чем валсартан. У пациентов с вторичной функциональной МР сакубитрил/валсартан снижал МР в большей степени, чем валсартан. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы можно рассматривать для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с сердечной недостаточностью и функциональной МР.

Ключевые слова: антагонисты ангиотензиновых рецепторов; сердечная недостаточность; недостаточность митрального клапана; неприлизин.

Для цитирования: Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Эффективность ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при функциональной митральной регургитации. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):106–114. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114>

Для корреспонденции: Макаровская Мария Владимировна — врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ КДЦ № 4; e-mail: marja.makarovska@mail.ru (ORCID ID 0000-002-2313-2159)

Ryazanov A.S.¹, Kapitonov K.I.², Makarovskaya M.V.², Kudryavtsev A.A.¹

EFFECTIVENESS OF ANGIOTENSIN RECEPTOR INHIBITORS AND NON-LYSINE IN FUNCTIONAL MITRAL REGURGITATION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 19991, Moscow, Russia

²Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of health; 121609, Moscow, Russia

Objective: sacubitril/valsartan is superior to valsartan in modifying functional mitral regurgitation (MR) for the better thanks to the double inhibition of the renin-angiotensin and neprilysin system. **Material and methods.** This double-blind study randomly assigned sacubitril/valsartan or valsartan in addition to standard drug therapy for heart failure among 90 patients with heart failure with chronic functional MR (secondary to left ventricular (LV) dysfunction). The primary endpoint was a change in the effective area of the regurgitation hole during the 12-month follow-up. Secondary endpoints included changes in the volume of regurgitation, the final systolic volume of the left ventricle, the final diastolic volume of the left ventricle, and the area of incomplete closure of the mitral valves. **Results.** The decrease in the effective area of the regurgitation hole was significantly more pronounced in the sacubitril/valsartan group than in the valsartan group (-0.048 ± 0.095 vs -0.012 ± 0.105 cm²; $p = 0.032$) in the treatment efficacy analysis, which included 90 patients (100%). The regurgitation volume also significantly decreased in the sacubitril/valsartan group compared to the valsartan group (mean difference -7.3 ml; 95% CI -12.6 – -1.9 ; $p = 0.009$). There were no significant differences between the groups regarding changes in the area of incomplete closure of the mitral valves and LV volumes, with the exception of the index of the final LV diastolic volume ($p = 0.044$). There were no significant differences in the change in blood pressure between the two treatment groups. **Conclusion.** Among patients with secondary functional MR, sacubitril/valsartan reduced MR more than valsartan. Thus, angiotensin receptor inhibitors and neprilysin can be considered for optimal drug treatment of patients with heart failure and functional MR.

Keywords: angiotensin receptor antagonists; heart failure; mitral valve insufficiency; neprilysin.

For citation: Ryazanov A.S., Kapitonov K.I., Makarovskaya M.V., Kudryavtsev A.A. Effectiveness of angiotensin receptor inhibitors and non-lysine in functional mitral regurgitation. *Klinicheskaya meditsuna*. 2020;98(2):106–114. (in Russian)
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-106-114>

For correspondence: Mariya V. Makarovskaiya — doctor of the functional diagnostics department of State budgetary health care institution Clinical and Diagnostic Center No. 4 of Moscow City Health Department; e-mail: marja.makarovska@mail.ru

Information about authors

Ryazanov A.S., <http://orcid.org/0000-0003-2823-7774>
Kapitonov K.I., <http://orcid.org/0000-0002-2750-0852>
Kudryavtsev A.A., <http://orcid.org/0000-0001-8294-5136>

Received 03.11.19
Accepted 24.12.19

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после повреждения миокарда может вызывать фиксацию митрального клапана, препятствуя достаточному сближению нормальных створок и приводя к функциональной митральной регургитации (МР) [1], которая часто поражает пациентов с инфарктом миокарда или сердечной недостаточностью (СН) [2]. Поскольку вторичная функциональная МР обычно развивается в результате дисфункции ЛЖ, в соответствии с национальными рекомендациями [3], медикаментозное лечение сердечной недостаточности является основой терапии [4]. Хотя β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут частично ослаблять дилатацию ЛЖ и ремоделирование после повреждения миокарда [5, 6], их влияние на ремоделирование ЛЖ было недостаточным для снижения тяжести МР, а заболеваемость и смертность пациентов с функциональной МР остаются высокими, несмотря на стандартную проводимую медикаментозную терапию [7, 8]. Кроме того, не было никаких проспективных исследований, чтобы выяснить, может ли медикаментозное лечение снизить функциональную МР путем количественной оценки МР [1, 7].

Сакубитрил/валсартан, новый комплекс валсартана с ингибитором сакубитрила неприлизина, превосходит эналаприл в снижении риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у симптоматических пациентов со сниженной фракцией выброса [9] и недавно был одобрен в качестве замены ингибиторов АПФ или БРА у этих пациентов [3, 10, 11]. Поскольку ингибитор неприлизина обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [11, 12], комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем ингибитор АПФ или только БРА [13, 14]. Несмотря на острую необходимость в новых медицинских методах лечения функциональной МР, в настоящее время нет эффективных фармакологических методов лечения, и ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) может быть полезным для лечения функциональной МР. Данное исследование было проведено для оценки терапевтического воздействия АРНИ на функциональную МР. Основная гипотеза этого иссле-

дования заключается в том, что сакубитрил/валсартан будет превосходить валсартан в улучшении функциональной МР благодаря синергидному эффекту двойного ингибирования системы ренин-ангиотензин и неприлизин.

Материал и методы

Это проспективное двойное слепое рандомизированное исследование проведено с активным контролем в КДЦ № 4.

Исследуемые пациенты. Критерии отбора при скрининге включали возраст не менее 20 лет, стабильную сердечную недостаточность с симптомами II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), фракцию выброса (ФВ) от 35% до < 50% и длительность значимой функциональной МР более 6 мес., которые были оценены с помощью трансторакальной эхокардиографии, выполненной в нашем КДЦ. Значительная функциональная МР должна отвечать следующим критериям: нормальные створки и хорды митрального клапана, региональные или глобальные аномалии движения стенки ЛЖ с фиксацией створки и МР, чья эффективная площадь отверстия регургитации (ЭПОР) была > 0,1 см², продолжительностью более 6 мес., несмотря на лечение β -блокатором и ингибитором АПФ (или БРА). Пациенты должны были принимать стабильную, оптимизированную дозу β -блокатора и ингибитора АПФ (или БРА) в течение по крайней мере 4 нед. перед скринингом. Критерии исключения при скрининге включали симптоматическую гипотензию, систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., предполагаемую скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на 1,73 м², уровень калия в сыворотке более 5,0 ммоль/л или ангионевротический отек в анамнезе. Пациенты также были исключены из исследования, если у них были какие-либо признаки структурного заболевания митрального клапана; симптомы НУНА IV; предшествующее клапанное вмешательство или сердечная ресинхронизационная терапия; предыдущая госпитализация в течение 6 нед.; наличие острого коронарного синдрома в анамнезе, инсульта, сердечно-сосудистого хирургического или чрескожного коронарного вмешательства в течение 3 мес.; существенная ишемия миокарда, требующая коронарной реваскуля-

ризации, показание к сердечной ресинхронизирующей терапии; планирование коронарной реваскуляризации, вмешательства на митральном клапане или трансплантации сердца во время испытания.

Процедуры исследования. Случайным образом распределялись пациенты со значительной функциональной МР в соотношении 1:1 к двойному слепому лечению валсартаном или сакубитрилом/валсартаном. Рандомизация была стратифицирована по ишемической или неишемической причине функциональной МР и сердечного ритма. Исследуемые препараты были идентичны по внешнему виду. После рандомизации пациентов переводили с ингибитора АПФ или БРА, которые они получали, на исследуемый препарат, который вводили через 36 ч после последней дозы ингибиторов АПФ, чтобы минимизировать риск развития ангионевротического отека, вызванного сопутствующим ингибированием АПФ и неприлизина. Пациенты начинали прием валсартана от 40 до 80 мг два раза в день или сакубитрила/валсартана от 24/26 до 49/51 мг два раза в день и титровали как переносимые с 4-недельными интервалами до максимальной дозы валсартана 160 мг или сакубитрила/валсартана 97/103 мг два раза в день. Прием всех остальных лекарственных препаратов, включая β -адреноблокаторы и диуретики, был продолжен. Пациентов лечили в течение 12 мес. и оценивали каждые 4 нед. в течение первых 2–3 мес. терапии и каждые 2–6 мес. после этого. Исследователи, ответственные фармацевты и пациенты были замаскированы под распределение лечения на время испытания.

Эхокардиографическая оценка проводилась при рандомизации и при 12-месячном контрольном или раннем прекращении визитов. Эхокардиографическое обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном, M-режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсноволновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Во время эхокардиографии использовался стандартный протокол. Конечный систолический объем, конечный диастолический объем и ФВ ЛЖ рассчитывали по двухплоскостному методу Симпсона. Поскольку входное сопротивление системного кровообращения, обеспечивающее точное измерение постнагрузки ЛЖ, на практике не представляется возможным измерить, артериальный импеданс приближался к отношению индекса систолического артериального давления к индексу ударного объема [15]. ЭПОР определяли путем деления скорости потока регургитации, рассчитанной как $2\pi r^2 \times$ предел Найквиста, где r — радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности (ПИП), на пиковую скорость потока регургитации [16]. Радиус ПИП измеряли на ранней, средней и поздней систолах с наиболее удовлетворительной ПИП для полушария и усредняли. Значительное изменение степени тяжести МР пред-

варительно определяли как абсолютное значение изменения ЭПОР $> 0,1$ см² или процентное изменение ЭПОР к базовой ЭПОР $> 50\%$. Объем регургитации оценивали как ЭПОР, умноженную на интеграл скорости от струи МР.

Конечные точки. Первичной конечной точкой было изменение ЭПОР функциональной МР в течение 12 мес. наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения в объеме регургитации, конечного систолического объема, конечного диастолического объема и площади неполного закрытия митрального клапана.

Статистический анализ. По предположению, базовое среднее значение ЭПОР составляет 0,26 см², общее стандартное отклонение 0,09 см² [17], а показатель отсева составляет 10%. Исходя из этих допущений, можно рассчитать, что размер выборки из 90 пациентов, случайным образом распределенных на 2 группы, обеспечит 80% разрешение для определения разницы 0,05 см² в ЭПОР между группами, используя 2-сторонний t -тест с α -уровнем 0,05. Первичный анализ был заранее определен как измерение изменения между исходным и 12-месячным наблюдением, или последней оценкой, и включал всех случайно назначенных пациентов. Вторичный анализ был выполнен с использованием 12-месячной контрольной оценки только у лиц, прошедших все исследование. Исходные клинические и эхокардиографические характеристики сравнивались в 2 группах лечения с использованием t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и критерия χ^2 , или точного критерия Фишера, для категориальных переменных (в зависимости от ситуации). Нулевая гипотеза заключалась в том, что не будет различий между группами в отношении изменения ЭПОР от исходного уровня до 12-месячного наблюдения. Эта гипотеза была проверена. Для первичной и вторичной конечных точек использовались 2 статистических метода. Сначала использовались методы t -теста для различий между группами, как описано в протоколе. Во-вторых, чтобы получить правильное значение p и случайное распределение, были проанализированы переменные результата, используя модели линейных смешанных эффектов, которые учитывали эффекты кластеризации стратифицированной рандомизации. Модели подбирались с использованием групп в качестве фиксированного эффекта, стратификации в качестве случайного эффекта и ответов в виде изменения переменных от исходного уровня до 12-месячного наблюдения. Поскольку между группами существовала значительная разница в возрасте, анализ с учетом возраста также проводился во втором методе. Поскольку эти аналитические результаты похожи, были сообщены только результаты линейных моделей смешанных эффектов. Кроме того, были выполнены тесты на однородность специфических для стратификации эффектов для результатов, используя модель линейной регрессии. Оценочные различия между группами

представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ). Использовался точный критерий Фишера для сравнения различий между группами в значительных изменениях МР. Предварительно определенные подгруппы на исходном уровне представляли собой ишемическую и неишемическую причины функциональной МР и наличие синусового ритма в сравнении с мерцательной аритмией. Все сообщенные значения p были двусторонними, а значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SAS версии 9.1 (SAS Institute, Inc) и пакет R версии 3.3.1.

Результаты

Характеристика пациентов. За период с марта 2017 г. по январь 2018 г. зарегистрировали 90 пациентов; 47 пациентов были случайным образом распределены на лечение сакубитрилом/валсартаном и 43 — на лечение валсартаном. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 11,2$ года, 61% были мужчинами. Причина функциональной МР была ишемической у 32 (36%) пациентов и неишемической у 58 (64%), тогда как мерцательная аритмия присутствовала у 23 (26%) пациентов. Среднее значение ФВ ЛЖ составило $34 \pm 7\%$, средняя ЭПОР $0,20 \pm 0,10$ см², а средний объем регургитации 35 ± 16 мл. Группы лечения были в целом хорошо сбалансированы с точки зрения исходных клинических и эхокардиографических характеристик, за исключением их возраста (табл. 1). Все пациенты принимали либо ингибитор АПФ, либо БРА, и 88% принимали диуретики до регистрации.

Ни один пациент не был потерян для последующего наблюдения, и не было необходимости в неотложной помощи, требующей отмены. Последующее эхокардиографическое исследование было выполнено через 362 ± 8 дней для 80 (89%) пациентов, которые завершили исследование, или через 171 ± 98 дней после рандомизации для 10 (11%) пациентов, которые впоследствии прекратили лечение. Первичный анализ включал всех 90 пациентов с последующей эхокардиографической оценкой. Среди 80 завершивших исследование целевая доза была достигнута у 55 (61%) пациентов в группе сакубитрил/валсартан и у 67 (70%) в группе валсартана, а средние дозы в группе сакубитрил/валсартан и в группе валсартана составляли $77 \pm 30\%$ и $82 \pm 29\%$ от целевой дозы соответственно. Использование сопутствующих препаратов для лечения сердечной недостаточности было сходным, но в течение периода наблюдения в обеих группах был достигнут значительно более высокий процент целевой дозы БРА (табл. 2).

Конечные точки. В анализе эффективности лечения, включающем 90 пациентов, ЭПОР была изменена с $0,195 \pm 0,094$ до $0,137 \pm 0,089$ см² в группе сакубитрил/валсартан и с $0,210 \pm 0,107$ до $0,192 \pm 0,161$ см² в группе валсартана (табл. 3). ЭПОР снизилась на 30% и 9% в группе сакубитрил/валсартан и в группе валсартана соответственно. Первичная конечная точка изменения ЭПОР

Таблица 1

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристики	Валсартан (n = 43)	Сакубитрил/ валсартан (n = 47)
Возраст, годы	60,5 ± 11,8	64,7 ± 10,2
Мужской пол, n (%)	28 (65,5)	27 (56,7)
Рост, м	1,61 ± 0,17	1,60 ± 0,19
Индекс массы тела, кг/м ²	23,8 ± 3,2	23,4 ± 3,5
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (39,7)	20 (43,1)
Сахарный диабет, n (%)	13 (29,3)	15 (31,7)
Данные анамнеза, n (%)		
госпитализация из-за СН	22 (50,0)	24 (51,7)
инфаркт миокарда	9 (20,7)	9 (18,3)
сердечная хирургия	5 (10,3)	5 (10,0)
ЧСКВ	8 (19,0)	8 (16,7)
инсульт	2 (5,2)	4 (8,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (25,9)	13 (26,7)
Основная терапия, n (%)		
ингибиторы АПФ	11 (25,9)	11 (23,3)
БРА	32 (74,1)	36 (76,7)
диуретики	39 (91,4)	40 (85,0)
дигиталис	10 (24,1)	13 (26,7)
бета-блокаторы	37 (86,4)	42 (90,0)
антагонисты альдостерона	19 (43,1)	20 (43,3)
статины	27 (63,8)	27 (58,3)
САД, мм рт. ст.	118,5 ± 12,7	117,0 ± 15,4
ДАД, мм рт. ст.	71,8 ± 9,3	70,7 ± 13,0
ЧСС, уд/мин	73,5 ± 12,0	73,5 ± 13,8
Уровень креатинина, мг/дл	0,98 ± 0,28	1,00 ± 0,32
Уровень калия, ммоль/л	4,33 ± 0,38	4,43 ± 0,33
NYHA ФК, n (%)		
II	39 (89,7)	41 (86,7)
III	4 (10,3)	6 (13,3)
Причина функциональной МР, n (%)		
ишемическая	15 (34,5)	17 (36,7)
неишемическая	28 (65,5)	30 (63,3)
Эхокардиографические данные		
конечно-систолический размер, мм	56,9 ± 10,8	53,9 ± 9,1
конечно-диастолический размер, мм	68,5 ± 9,5	66,3 ± 7,5
размер левого предсердия, мм	49,6 ± 6,5	48,7 ± 9,1
КСО, мл	144,9 ± 66,9	128,8 ± 53,3
индекс КСО, мл/м ²	81,1 ± 32,9	75,8 ± 30,8
КДО, мл	212,0 ± 83,5	192,7 ± 66,5
индекс КДО, мл/м ²	119,0 ± 40,4	113,4 ± 38,2
ФВ, %	33,3 ± 7,2	34,3 ± 7,1
объем регургитации, мл	35,9 ± 17,4	34,9 ± 14,7
ЭПОР, см ²	0,21 ± 0,11	0,20 ± 0,09
>0,10 до <0,20	27 (62,1)	31 (65,0)
≥0,20 до <0,40	13 (29,3)	15 (31,7)
≥0,40	4 (8,6)	2 (3,3)

Примечание. СН — сердечная недостаточность; ЧСКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК — функциональный класс; МР — митральная регургитация; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; ЭПОР — эффективная площадь отверстия регургитации.

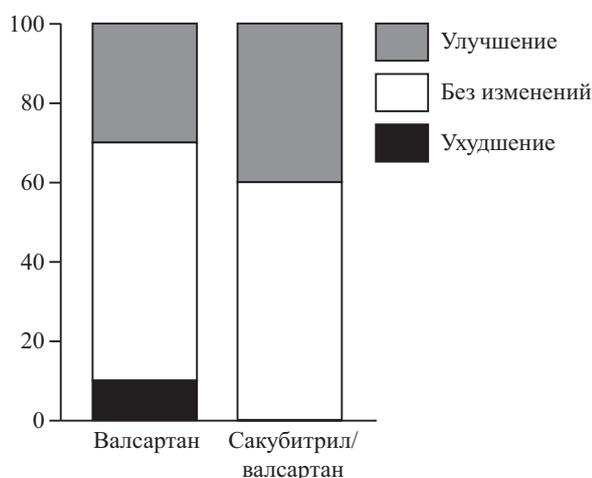
Таблица 2

Дальнейшие изменения в лечении пациентов во время исследования

Терапия	В начале исследования			Через 12 мес.		
	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	p	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	p
БРА, n (%)	32 (74,1)	36 (76,7)	0,75	43 (100)	47 (100)	-
% от ДД	36,1 ± 24,5	43,3 ± 26,5	0,19	81,6 ± 29,1	77,0 ± 29,9	0,42
Бета-блокаторы, n (%)	37 (86,4)	42 (90,0)	0,52	36 (83,0)	42 (90,2)	0,39
% от ДД	37,3 ± 33,1	41,3 ± 28,4	0,50	35,4 ± 31,7	41,7 ± 30,4	0,34
Петлевые диуретики, n (%)	33 (77,6)	35 (75,0)	0,74	35 (81,1)	36 (76,5)	0,56
Эквивалент дозы фуросемида, n (%)						
<40 мг/д	28 (64,4)	28 (60,0)		24 (55,8)	25 (53,8)	
40–80 мг/д	12 (28,9)	19 (40,0)		15 (34,9)	22 (46,2)	
>80 мг/д	3 (6,7)	0(0)		4 (9,3)	0 (0)	

Примечание. БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ДД — достигнутая доза. ДД для кандесартана 32 мг/д, лозартана 150 мг/д, валсартана 320 мг/д, карведилола 50 мг/д, бисопролола 10 мг/д.

значительно отличалась между группой сакубитрил/валсартан и группой валсартана ($-0,058 \pm 0,095$ против $-0,018 \pm 0,105$ см²; $p = 0,032$). В предварительно заданном анализе групп не выявилось взаимодействие с причиной функциональной МР или с сердечным ритмом ($p = 0,54$). Вторичный анализ изменения ЭПОР в полных группах дал только аналогичные результаты ($-0,077 \pm 0,080$ против $-0,030 \pm 0,096$; $p = 0,008$) с более значительным снижением в группе сакубитрил/валсартан. ЭПОР снизилась на 39% и 14% в группе сакубитрил/валсартан и в группе валсартана соответственно. Через 12 мес. у 50 (62%) из 80 пациентов, завершивших исследование, не было значительных изменений в МР, тогда как у 11 в группе сакубитрил/валсартан и у 7 в группе валсартана наблюдалось значительное снижение МР, а значительное увеличение МР наблюдалось у 3 пациентов только в группе валсартана; межгрупповое различие в значительных изменениях МР было значительным ($p = 0,037$; рисунок).



Существенные изменения в степени МР за 12 мес. наблюдения

Объем регургитации был изменен с $34,7 \pm 14,7$ до $23,1 \pm 13,3$ мл в группе сакубитрил/валсартан и с $35,9 \pm 17,4$ до $31,6 \pm 23,7$ мл в группе валсартана (табл. 3), а процентное снижение составило 33% и 12% в группе сакубитрил/валсартан и валсартана соответственно. Вторичная конечная точка, уменьшение объема регургитации, была также значительно выше в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (средняя разница изменений $-7,3$ мл; 95% ДИ от $-12,6$ до $-1,9$; $p = 0,009$). Вторичный анализ в завершенных исследованиях показал сходные результаты (средняя разница изменений $-8,3$ мл; 95% ДИ от $-13,6$ до $-2,9$; $p = 0,003$), и не было выявлено значимого взаимодействия с причиной функциональной МР или с сердечным ритмом ($p = 0,42$). При последующем наблюдении конечные систолические и конечные диастолические объемы ЛЖ были значительно меньше в группе сакубитрил/валсартан, а снижение только одного показателя конечного диастолического объема было значительно больше в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (среднее значение). Разница изменений $-7,0$ мл/м²; 95% ДИ от $-13,8$ до $-0,2$; $p = 0,044$). Среднее снижение конечного систолического объема и конечного диастолического объема составило 15,6 (12,4%) и 19,6 (10,3%) мл в группе сакубитрил/валсартан и 9,9 (6,8%) и 9,0 (4,2%) мл в группе валсартана ($p = 0,28$ и $p = 0,08$ соответственно). Снижение ЭПОР коррелировало с уменьшением конечного систолического объема ($r = 0,70$, $p < 0,001$) или конечного диастолического объема ($r = 0,66$, $p < 0,001$) в группе сакубитрил/валсартан, а также в группе валсартана (конечный систолический объем: $r = 0,67$, $p < 0,001$; и конечный диастолический объем: $r = 0,58$, $p < 0,001$). В обеих группах были обнаружены сходные изменения в области неполного закрытия митральной створки. По вторичному анализу у прошедших все исследование пациентов снижение индекса конечного диастолического объема также

Таблица 3

Анализ всех рандомизированных пациентов: данные эхокардиографии

Характеристика	Исходные данные		Отдаленные результаты		Достигнутые изменения			
	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	разница (95% ДИ)	p
Первичные конечные точки								
ЭПОР, см ²	0,210 ± 0,107	0,195 ± 0,094	0,192 ± 0,161	0,137 ± 0,089	-0,018 ± 0,105	-0,058 ± 0,095	-0,040	0,032
Вторичные конечные точки								
ОР, мл	35,9 ± 17,4	34,7 ± 14,7	31,6 ± 23,7	23,1 ± 13,3	-4,3 ± 15,1	-11,6 ± 14,4	-7,3	0,009
КСО, мл	144,9 ± 66,9	126,3 ± 50,1	135,1 ± 70,2	110,7 ± 57,4	-9,9 ± 31,0	-15,6 ± 26,0	-5,7	0,28
Индекс КСО, мл/м ²	81,1 ± 32,9	74,6 ± 29,5	75,7 ± 36,1	65,1 ± 31,2	-5,4 ± 17,1	-9,5 ± 15,1	-4,2	0,16
КДО, мл	212,0 ± 83,5	189,6 ± 62,6	202,9 ± 84,6	170,0 ± 66,9	-9,0 ± 35,9	-19,6 ± 29,8	-10,6	0,08
Индекс КДО, мл/м ²	119,0 ± 40,4	111,8 ± 36,6	114,2 ± 42,6	100,0 ± 36,4	-4,8 ± 19,9	-11,8 ± 17,3	-7,01	0,044

Примечание. ЭПОР — эффективная площадь отверстия регургитации; ОР — объем регургитации; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем.

имело тенденцию быть более выраженным в группе сакубитрил/валсартан (средняя разница изменений -7,1 мл; 95% ДИ от -14,3 до 0,2; $p = 0,055$), но там не было значимых различий в изменениях конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ и области неполного закрытия митральных створок между группами лечения.

Другие изменения. При последующем наблюдении артериальное давление снижалось на $7,1 \pm 15,8/6,2 \pm 12,7$ мм рт. ст. в группе сакубитрил/валсартан и на $3,3 \pm 16,0/2,7 \pm 12,6$ мм рт. ст. в группе валсартана (табл. 4). После 12 мес. лечения скорость раннего митрального притока (Е) и отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (Е/Е') были значительно ниже в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана. Снижение Е/Е' было значительно больше в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана (среднее различие изменений -2,7; 95% ДИ от -5,1 до -0,2; $p = 0,037$). Уменьшение индекса объема левого предсердия (средняя разница изменений -8,9 мл/м²; 95% ДИ, от -14,6 до -3,3; $p = 0,002$) и уменьшение артериального импеданса (средняя разница изменений -1,82 мм рт. ст./мл/м²; 95% ДИ от -3,37 до -0,26; $p = 0,023$) также были значительно выше в группе сакубитрил/валсартан. Из 80 пациентов 45 (56%) остались в том же классе NYHA, тогда как у 36 (45%) пациентов в группе сакубитрил/валсартан и у 34 (43%) в группе валсартана показатели улучшились на 1 или 2 класса NYHA ($p = 0,86$). Улучшение класса NYHA было отмечено у 28 (77%) из 36 пациентов со значительным снижением МР, но только у 11 (28%) из 44 пациентов без значительного снижения ($p < 0,001$).

Обсуждение

В этом двойном слепом рандомизированном исследовании сакубитрил/валсартан (АРНИ) более эффективен в улучшении функциональной МР, связанной с СН, чем валсартан (БРА). Сообщалось о значительной связи между функциональной тяжестью МР и смертностью от всех причин и госпитализацией с СН [2, 7, 8]. Однако преимущества хирургического или чрескожного вмешательства следует сопоставлять с рисками, связанными с процедурой, и это является удивительно небольшим доказательством того, что коррекция тяжелой функциональной МР путем вмешательства продлевает жизнь или даже улучшает симптомы в течение длительного периода [4]. Хотя операция на митральном клапане является стандартом лечения первичной тяжелой МР, результаты вмешательств на митральном клапане для вторичной тяжелой МР остаются неоптимальными, и эти варианты могут быть рассмотрены только у тщательно отобранных пациентов с тяжелыми симптомами, не реагирующими на оптимальную медикаментозную терапию, обычно недостаточную, потому что ингибиторы АПФ, БРА и β-блокаторы не способны обратить вспять неблагоприятное ремоде-

Таблица 4

Достигнутые изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристика	Исходные данные			Отдаленные результаты			Достигнутые изменения			
	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	p	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	p	валсартан (n = 43)	сакубитрил/ валсартан (n = 47)	разница (95% ДИ)	p
САД, мм рт. ст.	119,8 ± 13,1	117,3 ± 15,9	0,38	116,5 ± 14,5	110,2 ± 17,7	0,05	-3,3 ± 16,0	-7,1 ± 15,8	-3,8	0,23
ДАД, мм рт. ст.	71,7 ± 9,2	71,5 ± 12,9	0,92	68,9 ± 11,9	65,3 ± 13,0	0,14	-2,7 ± 12,6	-6,2 ± 12,7	-3,4	0,17
ЧСС, уд/мин	72,8 ± 11,6	73,4 ± 14,1	0,83	72,7 ± 13,9	70,6 ± 14,5	0,43	-0,1 ± 12,7	-2,8 ± 13,7	-2,8	0,28
Креатинин, мг/дл	0,97 ± 0,28	0,99 ± 0,34	0,78	1,06 ± 0,34	1,05 ± 0,35	0,91	0,09 ± 0,21	0,06 ± 0,17	-0,03	0,51
Калий, ммоль/л	4,32 ± 0,39	4,42 ± 0,32	0,19	4,37 ± 0,34	4,36 ± 0,61	0,92	0,04 ± 0,42	-0,06 ± 0,61	-0,10	0,58
КСО, мм	56,2 ± 10,6	53,6 ± 8,4	0,17	53,9 ± 11,3	50,3 ± 9,5	0,08	-2,3 ± 4,3	-3,3 ± 4,6	-1,1	0,22
КДО, мм	67,8 ± 9,0	65,9 ± 6,8	0,22	66,6 ± 9,5	63,4 ± 7,8	0,06	-1,2 ± 3,1	-2,6 ± 4,4	-1,3	0,08
ФВ, %	34,0 ± 7,1	34,9 ± 7,1	0,53	37,0 ± 8,4	37,7 ± 8,1	0,67	2,5 ± 4,8	2,6 ± 5,8	-0,2	0,84
Размер ЛП, мм	49,4 ± 6,0	49,1 ± 9,4	0,84	48,5 ± 6,9	47,0 ± 9,2	0,35	-1,0 ± 2,8	-2,1 ± 3,5	-1,17	0,06
Объем ЛП, мл	118,0 ± 38,7	122,9 ± 87,6	0,71	115,4 ± 50,8	104,6 ± 71,4	0,37	-2,6 ± 27,9	-18,3 ± 25,7	-15,7	0,004
Индекс ОЛП, мл/м ²	67,8 ± 23,5	69,7 ± 40,5	0,78	66,5 ± 29,9	59,4 ± 33,5	0,26	-1,4 ± 15,4	-10,3 ± 13,6	-8,9	0,002
АИ, мм рт. ст./м ²	4,3 ± 2,1	5,5 ± 4,8	0,13	3,9 ± 3,8	3,2 ± 1,6	0,29	-0,4 ± 3,4	-2,2 ± 4,1	-1,82	0,023
Е, см/с	86,9 ± 25,2	81,9 ± 28,45	0,35	77,8 ± 24,9	64,9 ± 22,9	0,007	-9,1 ± 23,1	-16,5 ± 25,4	-7,5	0,12
Е', см/с	5,44 ± 1,52	5,05 ± 1,78	0,24	5,41 ± 1,67	5,20 ± 1,53	0,50	-0,03 ± 1,42	0,15 ± 1,39	0,18	0,53
Е/Е', см/с	17,0 ± 6,2	17,4 ± 7,2	0,75	15,4 ± 6,4	13,1 ± 4,8	0,043	-1,6 ± 5,8	-4,2 ± 6,9	-2,7	0,037

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ОЛП — объем левого предсердия; АИ — артериальный импеданс; Е — скорость раннего митрального потока; Е' — скорость митральной кольцевой релаксации.

лирование ЛЖ и функциональную МР [18, 19]. В исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнение АРНИ с ингибитором АПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом [14], и замена ингибитора АПФ или БРА на АРНИ рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и сниженной ФВ [10]. В большинстве исследований, включая исследование PARADIGM-HF, влияние АРНИ на структуру и функцию сердца не оценивалось [11], и только исследование PARAMOUNT (проспективное сравнение АРНИ с БРА при лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса) включало эхокардиографические конечные точки. Размер левого предсердия был значительно уменьшен в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с группой валсартана, но не было значительных различий в других эхокардиографических конечных точках в исследовании. Таким образом, по сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан имеет более благоприятный эффект на МР, который может частично способствовать существенным клиническим преимуществам, наблюдаемым в исследова-

нии PARADIGM-HF, хотя в этом исследовании не сообщалось о количестве пациентов с функциональной МР на исходном уровне [9]. Поскольку в результате лечения сакубитрилом/валсартаном было достигнуто значительное снижение функциональной МР без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений, можно предположить, что АРНИ следует также учитывать в медикаментозной терапии для пациентов с СН с функциональной МР.

Хотя абсолютная разница в ЭПОР между группами лечения может показаться небольшой, ЭПОР была снижена на 30% в группе сакубитрил/валсартан по сравнению со снижением на 9% в группе валсартана; процентное уменьшение объема регургитации составило 33% и 12% в группе сакубитрил/валсартан и валсартана соответственно. Такие различия в ЭПОР и объеме регургитации могут привести к значительным различиям в изменениях индекса объема левого предсердия и Е/Е', эхокардиографического маркера конечного диастолического давления в левом предсердии и левом желудочке. Объемы ЛЖ через 12 мес. были значительно меньше, и изменения в объемах ЛЖ (значительная разница только в индексе конечного диастолического объема ЛЖ) также имели тенденцию

быть больше в группе сакубитрил/валсартан, но ФВ через 12 мес. и изменения в ФВ были сходными между группами лечения. Недостаточное увеличение площади митрального клапана в ответ на ремоделирование ЛЖ связано с развитием хронической функциональной МР [20], и даже небольшое уменьшение объемов ЛЖ может сохранить адаптацию клапана к геометрическим требованиям, предъявляемым ремоделированием ЛЖ, и уменьшить функциональную МР в группе сакубитрил/валсартан. Кроме того, значительно большее снижение артериального импеданса (постнагрузка) может способствовать снижению функциональной МР в группе сакубитрил/валсартан. Необходимы дальнейшие исследования с мониторингом гемодинамики и биомаркеров или 3-мерной эхокардиографией, чтобы оценить, как АРНИ работает для уменьшения МР. Функциональная МР часто встречается и часто бессимптомна у пациентов с СН или инфарктом миокарда [21], и эхокардиография очень полезна для оценки МР у этих пациентов [18]. Поскольку качественная оценка МР подвержена ошибкам, количественная оценка с помощью ПИП становится стандартным подходом к установлению тяжести МР и обеспечивает измерение уровня ЭПОР и объема регургитации [1, 16]. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на функциональную МР, но такие предыдущие исследования [7] были нерандомизированными, с открытыми метками, или использовали качественную оценку МР. Данное исследование включало количественную оценку МР, которая способствовала объективному исследованию нашей гипотезы и выявлению значительных различий в изменении ЭПОР между группами лечения даже при небольшом размере выборки.

Заключение

У пациентов с вторичной функциональной МР сакубитрил/валсартан снижал МР в большей степени, чем валсартан. АРНИ можно рассматривать для оптимальной медикаментозной терапии пациентов с СН и функциональной МР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pirard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:2996–3005. doi: 10.1093/eurheartj/ehq411
2. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:1675–80. doi: 10.1136/hrt.2011.225789
3. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (S6). DOI:10.18087/cardio. 2475
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–e643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000031

5. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(S4):20–30. DOI:10.18087/cardio. 2433]
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. *Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии*. 2006. ISBN: 5-9704-0119-6
7. Asgar A.W., Mack M.J., Stone G.W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65:1231–48. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009
8. Agricola E., Ielasi A., Oppizzi M. et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail*. 2009;11:581–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp051
9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
10. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
11. Hubers S.A., Brown N.J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622
12. Sacks C.A., Jarcho J.A., Curfman G.D. Paradigm shifts in heart-failure therapy—a timeline. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:989–91. doi: 10.1056/NEJMp1410241
13. Ruilope L.M., Dukat A., Bühm M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8
14. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
15. Milani R.V., Drazner M.H., Lavie C.J. et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol*. 2011;108:992–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.038
16. Grayburn P.A., Weissman N.J., Zamorano J.L. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126:2005–17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121590
17. Kang D.H., Sun B.J., Kim D.H. et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S156–S162. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011254
18. Nishimura R.A., Vahanian A., Eleid M.F. et al. Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–34. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4
19. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91:2573–81. doi: 10.1161/01.CIR.91.10.2573
20. Chaput M., Handschumacher M.D., Tournoux F. et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118:845–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440
21. Michler R.E., Rouleau JL, Al-Khalidi H.R. et al. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013;146:1139–45.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.007

REFERENCES

1. Pirard L.A., Carabello B.A.. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur. Heart J*. 2010;31:2996–3005. doi: 10.1093/eurheartj/ehq411

2. Rossi A. Dini F.L., Faggiano P. et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97:1675–80. doi: 10.1136/hrt.2011.225789
3. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Clinical recommendations OSSN — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiologia*. 2018;58(S6). DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian)
4. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–e643. doi: 10.1161/CIR.0000000000000003
5. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characterization and treatment of patients with heart failure hospitalized in a hospital. *Cardiologia*. 2017;57(S4):20–30. DOI:10.18087/cardio.2433] (in Russian)
6. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. *Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology*. 2006. ISBN: 5-9704-0119-6 (in Russian)
7. Asgar A.W., Mack M.J., Stone G.W. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:1231–48. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.009
8. Agricola E., Ielasi A., Oppizzi M. et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2009;11:581–7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp051
9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
10. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
11. Hubers S.A., Brown N.J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622
12. Sacks C.A., Jarcho J.A., Curfman G.D. Paradigm shifts in heart-failure therapy—a timeline. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:989–91. doi: 10.1056/NEJMp1410241
13. Ruilope L.M., Dukat A., Būhm M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8
14. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
15. Milani R.V., Drazner M.H., Lavie C.J. et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2011;108:992–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.038
16. Grayburn P.A., Weissman N.J., Zamorano J.L. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126:2005–17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121590
17. Kang D.H., Sun B.J., Kim D.H. et al. Percutaneous versus surgical revascularization in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S156–S162. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011254
18. Nishimura R.A., Vahanian A., Eleid M.F. et al. Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–34. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4
19. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995;91:2573–81. doi: 10.1161/01.CIR.91.10.2573
20. Chaput M., Handschumacher M.D., Tournoux F. et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118:845–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440
21. Michler R.E., Rouleau J.L., Al-Khalidi H.R. et al. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;146:1139–45.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.007

Поступила 03.11.19

Принята в печать 24.12.19

Уланова В.И.¹, Мазуров В.И.², Цинзерлинг В.А.²

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», 197341, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — выявление особенностей клинического течения и морфогенеза инфекционного эндокардита (ИЭ) у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов с сопутствующим гепатитом С в сопоставлении с клинико-морфологической картиной эндокардита у лиц без наркотической зависимости.

Установлено, что возбудителем ИЭ у ВИЧ-инфицированных больных являлся золотистый стафилококк (71,8%), а у лиц без наркотической зависимости в этиологии заболевания преобладала условно-патогенная флора. У ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных было выявлено поражение трехстворчатого клапана (82,7%), а у лиц без наркотической зависимости изолированное поражение аортального клапана (40%) и сочетанные поражения митрального и аортального клапанов (36,4%).

Осложнения гнойно-экссудативного характера у наркозависимых больных ИЭ встречаются реже, чем у пациентов без наркотической зависимости в связи с иммуносупрессией, имеющейся у ВИЧ-инфицированных лиц.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, инъекционные наркоманы, клиническое течение, осложнения, морфологическая характеристика.

Для цитирования: Уланова В.И., Мазуров В.И., Цинзерлинг В.А. Клинико-морфологическая характеристика инфекционного эндокардита. *Клиническая медицина.* 2020;98(2):115–121. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-115-121>

Для корреспонденции: Уланова Вероника Ивановна — д-р мед. наук, доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда; e-mail: viu5@yandex.ru

Ulanova V.I.¹, Mazurov V.I.², Zinzerling V.A.²

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University 191015, Saint Petersburg, Russia

²V.A. Almazov National Medical Research Center, 197341, Saint Petersburg, Russia

The aim of the study was to identify the features of the clinical course and morphogenesis of infective endocarditis (IE) in HIV-infected injecting drug users with concomitant hepatitis C virus infection in comparison with the clinical and morphological picture of endocarditis in persons without drug dependence. It was found that the causative agent of IE in HIV-infected patients was staphylococcus aureus (71.8%), and in persons without drug dependence in the etiology of the disease the conditionally pathogenic flora prevailed. In HIV-infected drug-dependent patients, the tricuspid valve was affected (82.7%), and in persons without drug dependence — isolated aortic valve damage (40%) and combined mitral and aortic valve lesions (36.4%). Purulent sepsis complications in drug-dependent patients with IE are less common than in patients without drug dependence due to immunosuppression, which is present in HIV-infected persons.

Keywords: infective endocarditis; injecting drug users; clinical course; complications; morphological characteristics.

For citation: Ulanova V.I., Mazurov V.I., Zinzerling V.A. Clinical and morphological characteristics of infective endocarditis. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(2):115–121. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-115-121>

For correspondence: Veronika I. Ulanova — MD, PhD, DSc, associate professor of the Eichwald Department of therapy and rheumatology; e-mail: viu5@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.11.19

Accepted 24.12.19

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой актуальную проблему современной клинической медицины. В последние годы отмечен значительный рост числа больных инфекционным эндокардитом как в нашей стране, так и за рубежом.

Частота развития этого заболевания в общей популяции составляет от 2 до 6 случаев на 100 000 населения в год. Анализ патоморфоза ИЭ свидетельствует о неуклонном росте числа первичных его форм [1–4]. Рост заболеваемости ИЭ отмечен у больных старшей

возрастной группы с наличием склеродегенеративных изменений клапанов сердца. Наряду с этим у больных с клапанными пороками сердца, искусственными клапанами, а также среди инъекционных наркоманов частота ИЭ значительно выше и составляет от 2 до 10% ежегодно [5–7].

В настоящее время доказано, что широкое использование инвазивных методов исследования (сосудистые катетеры, ангиографические и интракардиальные процедуры), которые сопровождаются транзиторной бак-

териемой, а также увеличение числа оперативных вмешательств на сердце сопряжены с повышенным риском развития инфекционного эндокардита [8–10].

Инфекционный эндокардит является одной из главных причин госпитализации наркозависимых больных, достигая 63% от числа госпитализированных инъекционных наркоманов. Среди наркозависимых лиц с развившимся ИЭ нередко наблюдаются сочетанные формы ВИЧ-инфекции и гепатита С и В, частота которых колеблется от 40 до 97,2% [11–14]. Летальность при ИЭ остается высокой и достигает 20 % [13, 15].

Цель настоящей работы — выявление особенностей клинического течения и морфогенеза инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркоманов с сопутствующим гепатитом С в сопоставлении с клинико-морфологической картиной эндокардита у лиц без наркотической зависимости.

Задачи исследования

Изучить клиническое течение инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных с хроническим гепатитом С и сопоставить его с клинической картиной инфекционного эндокардита у лиц без наркотической зависимости, ВИЧ-инфекции и хронического гепатита.

Исследовать этиологические факторы инфекционного эндокардита в группе наркозависимых ВИЧ-инфицированных больных с хроническим вирусным гепатитом и сопоставить полученные данные с этиологическими факторами у пациентов без наркотической зависимости, ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита.

Провести анализ данных аутопсий у наркозависимых ВИЧ-инфицированных больных с хроническим вирусным гепатитом и сопоставить полученные данные с морфологической картиной инфекционного эндокардита у больных без наркотической зависимости, ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита.

Материал и методы

За период 2000–2012 гг. на базе терапевтического отделения Александровской больницы Санкт-Петербурга нами проведено клиническое обследование и лечение 165 больных инфекционным эндокардитом, из них 110 человек были инъекционными наркоманами.

Всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография, а также чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) по показаниям. Диагноз ИЭ устанавливался с использованием модифицированных критериев Дьюка, согласно которым диагноз ИЭ был подтвержден у всех обследуемых больных [1, 2, 30].

Все больные были разделены на три группы: 1-ю группу составили 63 ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных с хроническим гепатитом С и микст-гепатитом С и В. 2-я группа состояла из 47 ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных без хронического гепатита. В состав 3-й (контрольной) группы

вошли 55 больных без наркотической зависимости, ВИЧ-инфекции и хронического гепатита.

Распределение больных ИЭ в группах в зависимости от наличия сопутствующих ВИЧ-инфекции и хронического гепатита было следующим:

- 1-я группа — 33%;
- 2-я группа — 28%;
- 3-я группа — 39%.

Инфекционный эндокардит у больных 1-й и 2-й групп характеризовался преимущественным поражением правых камер сердца с локализацией вегетаций на створках трикуспидального клапана (ТК) в 84,1% и 80,9% случаев соответственно. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $29 \pm 3,2$ года, во 2-й группе — $31,9 \pm 2,2$ года. В 1-й и 2-й группах преобладали лица мужского пола — 38 (60,3%) и 29 (61,7%) человек соответственно. Из числа обследованных наркозависимых больных поражение митрального, аортального клапанов, а также сочетанные клапанные поражения наблюдались у 19 (17,3%) человек. У всех наркозависимых больных имело место поражение нативных (собственных) клапанов сердца в отсутствие врожденных и приобретенных пороков или других структурных аномалий клапанов. В 1-й и 2-й группах наркозависимых больных сопутствующий хронический гепатит диагностирован у 63 (57,3%) человек, из них гепатит С имел место у 56 (88,9%) больных, микст-гепатит С и В — у 7 (11,1%) пациентов. В обследованных группах 95 (86,4%) человек находились на стадии носительства ВИЧ-инфекции. Стадия персистирующей генерализованной лимфоаденопатии была выявлена у 15 (13,6%) пациентов. В обследуемых группах не было выявлено больных на стадии СПИДа.

В 3-й группе пациентов преобладали женщины (56,4%), средний возраст которых составил $42,4 \pm 6,9$ года. В этой группе у 15 человек имелись врожденные и приобретенные пороки сердца, у 25 больных был выявлен ИЭ искусственных клапанов и у 15 больных старшего возраста определялось поражение нативных клапанов сердца (табл. 1).

С целью изучения морфологической картины инфекционного эндокардита нами проведен углубленный анализ результатов морфологического исследования 42 умерших наркозависимых больных ИЭ в возрасте от 17 до 30 лет, из числа которых было 26 женщин и 16 мужчин. Смерть больных наступила в Александровской больнице и городской инфекционной больнице № 30 им. С.П. Боткина. Среди умерших больных 29 (69,04%) человек были ВИЧ-инфицированными, и у 37 (88,1%) человек был выявлен сопутствующий хронический гепатит С. У 6 (14,3%) человек определялись сочетанные формы хронического гепатита В и С.

В работе использовались общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография, по результатам которой оценивались размер и степень подвижности вегетаций на клапанах

Оригинальные исследования

сердца, скорость потоков трансклапанной регургитации, определялся градиент давления в полостях сердца и другие показатели.

Диагностика ВИЧ-инфекции осуществлялась с применением твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), а также иммунного блоттинга и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Микробиологические методы исследования включали в себя посеvy венозной крови на питательные среды с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам.

С целью диагностики вирусного гепатита применялись серологические методы, определение ДНК и РНК вирусов гепатита с использованием ПЦР.

Морфологические исследования проводились по стандартной методике после фиксации секционного материала. Полученные срезы окрашивались гематоксилином-эозином, азуром-эозином и по Ван-Гизону.

Результаты

Клиническая картина инфекционного эндокардита в обследуемых группах больных складывалась из ряда синдромов, обусловленных течением генерализованной бактериальной инфекции наряду с клиническими проявлениями поражения сердца и наличием осложненных тромбозомболического характера.

Инфекционный эндокардит у больных 1-й и 2-й групп характеризовался острым течением, выраженным интоксикационным синдромом, высокой частотой тромбозомболических осложнений.

Ведущим фактором в этиологии ИЭ у больных этих групп являлся золотистый стафилококк, выделенный

в монокультуре у 79 (71,8%) больных. В обеих группах больных наблюдалось преимущественно поражение трехстворчатого клапана, отмечалась высокая частота развития острого ДВС-синдрома, анемии, гепатоспленомегалии, вторичной нефропатии.

Наиболее частым осложнением ИЭ в обеих группах больных являлась септическая тромбоэмболия легочной артерии, которая была выявлена в 69,8% случаев в 1-й группе и в 63,8% — во 2-й группе больных.

Клинические проявления поражения сердца у наркозависимых больных ИЭ варьировали в зависимости от степени дисфункции клапанов, локализации вегетаций в правых или левых камерах сердца и наличия сердечной недостаточности, тогда как существенных различий в частоте основных синдромов у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом и у ВИЧ-инфицированных больных без хронического гепатита выявлено не было (табл. 2). К числу характерных клинических особенностей ИЭ у наркозависимых больных с изолированным поражением трехстворчатого клапана относилось малосимптомное течение поражения сердца. Формирование недостаточности ТК у большинства пациентов характеризовалось умеренными признаками «перегрузки» правых камер сердца, набуханием шейных вен, появлением гепатюгулярного рефлюкса в отсутствие периферических отеков и других признаков острой правожелудочковой декомпенсации. При этом у больных с изолированным поражением ТК (91 человек) отсутствовали признаки левожелудочковой недостаточности. В этой группе больных фракция выброса левого желудочка находилась в пределах нормы и составляла $61,82 \pm 4,24\%$. Систолическое давление в легочной артерии, а также центральное венозное давление составили $24,28 \pm 5,04$ мм рт. ст. и $8,11 \pm 3,1$ мм вод. ст. соответственно.

Наряду с клинической картиной поражения эндокарда в ряде случаев у больных с изолированным поражением ТК наблюдалось развитие острого диффузного миокардита. Тяжелое течение миокардита, осложнившееся острой сердечной недостаточностью с дилатацией полостей сердца, периферическими отеками наблюдалось у 14 (12,7%) больных с изолированным поражением ТК.

Наиболее частым осложнением ИЭ у наркозависимых больных 1-й и 2-й групп являлась септическая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Частота септической ТЭЛА в группе больных с изолированным поражением ТК составила 69,2% (63 человека), а у пациентов с сочетанным поражением правых и левых камер сердца — 57,9%. В ходе клинического наблюдения у 29 (39,2%) больных были выявлены рецидивы септической ТЭЛА, которые характеризовались появлением множественных очагов деструкции легочной ткани (рис. 1, см. на 2-й стр. обложки).

В 13,5% случаев (10 человек) у больных формировался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который сопровождался прогрессирующей

Таблица 1

Распределение больных инфекционным эндокардитом 3-й группы в зависимости от характера поражения клапана сердца

Характеристика клапанов сердца	Число больных (n = 55)
Протезы митрального + аортального клапанов	12
Протез митрального клапана	8
Протез аортального клапана	5
Всего	25
Врожденные пороки сердца, в том числе:	
дефект межжелудочковой перегородки	1
двустворчатый аортальный клапан	2
Всего	3
Приобретенные пороки сердца, в том числе:	
ревматические	5
сифилитические	2
атеросклеротические	5
Всего	12
дегенеративно-дистрофические изменения клапанов у лиц пожилого и старческого возраста	14
гипертрофическая кардиомиопатия, обструктивная форма	1
Всего	15

дыхательной недостаточностью, гипоксемией со снижением PaO_2 до 55 мм рт. ст., рентгенологическими признаками отека легких.

При сопоставлении клинического течения ИЭ у ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С и микст-гепатитом С и В, а также ВИЧ-серопозитивных пациентов без хронического гепатита существенных различий в частоте основных синдромов выявлено не было (табл. 2).

У большинства больных 1-й группы наблюдалось латентное течение хронического гепатита в отсутствие признаков клинико-лабораторной активности. Вместе с тем согласно результатам ПЦР у больных с положительными маркерами HCV в 57,1% (36 человек) наблюдений имела место репликация вирусов с наличием РНК HCV в крови.

В группе пациентов с микст-гепатитом В и С ДНК вируса гепатита В не выявлялась, тогда как репликация вируса гепатита С определялась у двух больных.

В 1-й и 2-й группах ВИЧ-серопозитивных больных ИЭ средний уровень CD4+ лимфоцитов в крови составил $828,9 \pm 89,3$ в 1 мкл. Отношение CD4+/CD8+ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов данных групп превышало 1 и составило $1,3 \pm 0,18$. При сопоставлении основных показателей гуморального иммунитета у ВИЧ-серопозитивных пациентов 1-й и 2-й групп было выявлено значительное повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК): $562 \pm 104,5$ в 1-й группе и $565 \pm 102,1$ во 2-й группе пациентов. Наряду с этим, по нашим данным, осложнения иммунокомплексного генеза редко наблюдались у ВИЧ-инфицированных больных с острым течением инфекционного эндокардита. Так, из числа больных 1-й группы, лишь в 3 (4,8%) случаях была выявлена кожная форма геморрагического васкулита.

Инфекционный эндокардит в группе больных без наркотической зависимости (3-я группа) чаще, чем у наркозависимых пациентов, характеризовался под-

острым течением (69,1%). В данной группе пациентов возбудители ИЭ были выявлены в 41,8% наблюдений. Согласно нашим данным, спектр возбудителей ИЭ в 3-й группе был более широким по сравнению с наркозависимыми больными. В этиологической структуре ИЭ у больных 3-й группы преобладали грамположительные кокки, из числа которых золотистый стафилококк составил 16,4%. Наряду с этим в 10,9% случаев возбудителями являлись грамотрицательные микроорганизмы, а именно: синегнойная палочка, клебсиелла и энтеробактер.

В группе больных с протезами клапанов сердца (25 человек) наблюдался поздний ИЭ, развившийся в сроки от 1 года до 20 лет.

Ведущим синдромом в клинической картине ИЭ у этих пациентов была прогрессирующая сердечная недостаточность, которая наблюдалась в 76% случаев. Поражение сердца проявлялось значительным снижением фракции выброса левого желудочка с формированием аортальной и/или митральной регургитации 2-й и 3-й степени, дилатацией полостей сердца.

В группе больных ИЭ искусственных клапанов сердца к наиболее частым осложнениям относились тромбоэмболии сосудов головного мозга (68%) с клинической картиной ишемического инсульта. В 3 случаях эмболическое поражение сосудов головного мозга сопровождалось развитием гнойного менингоэнцефалита.

Наряду с этим в 8 случаях было выявлено эмболическое поражение почек, а у 5 больных развитие острого инфаркта миокарда.

Клиническая картина ИЭ у больных с врожденными и приобретенными пороками сердца, а также у пациентов с поражением нативных клапанов сердца характеризовалась подострым течением. Изолированное поражение аортального клапана было выявлено у 15 (50%) пациентов. Клинической особенностью подострого течения ИЭ у этих больных была длительная лихорадка субфебрильного типа на догоспитальном

этапе, которая сопровождалась умеренным инфекционно-токсическим синдромом, снижением массы тела, артралгией, миалгией.

Развитие застойной сердечной недостаточности являлось основной причиной госпитализации у этих больных (82% случаев).

Инфекционный эндокардит у больных с аортальным стенозом атеросклеротического генеза в 33,3% случаев характеризовался формированием недостаточности аортального клапана I–II степеней с развитием экссудативного перикардита и выраженной сердечной декомпенсацией.

У больных ИЭ с пороками сердца и поражением нативных клапанов отмечалась высокая частота тромбоэмболических осложнений (93% наблюдений).

Характерной особенностью клинического течения в данной группе пациентов являлось

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных синдромов инфекционного эндокардита у ВИЧ-серопозитивных больных с хроническим гепатитом и у ВИЧ-инфицированных пациентов без хронического гепатита

Показатели	Число больных 1-й группы (n = 63)		Число больных 2-й группы (n = 47)	
	абс.	%	абс.	%
Этиологический фактор <i>S. aureus</i>	45	71,4	34	72,3
Изолированное поражение ТК	53	84,1	38	80,9
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	44	69,8	30	63,8
ДВС-синдром	35	55,6	24	51,1
Гепатомегалия	63	100	47	100
Спленомегалия	34	53,9	26	55,3
Анемия	63	100	47	100
Вторичная нефропатия (ОПН)	11	17,5	6	12,8
Лихорадочный синдром	63	100	47	100

развитие множественных эмболических осложнений, из числа которых с наибольшей частотой определялись эмболии сосудов мозга (46,7%), сосудов почек (26,7%), ветвей легочной артерии (13,3%).

Госпитальная летальность в 1-й и 2-й группах наркозависимых больных составила 35,5% (39 человек), из них число умерших пациентов в 1-й группе — 22 (30,2%) человека, а во 2-й группе — 17 (36,2%) человек.

По данным аутопсии основными причинами смерти больных являлись следующие.

Септикопиемия с формированием гнойных очагов в миокарде, печени, почках, селезенке, головном мозге с развитием полиорганной недостаточности — 16 (41%) человек.

Сердечная недостаточность на фоне полипозно-язвенного эндокардита, а также острый миокардит с дилатацией полостей сердца — 14 (35,9%) человек.

Вторичная нефропатия с развитием острой почечной недостаточности, отеком легких, отеком головного мозга — 9 (23,1%) человек.

Из числа умерших наркозависимых больных высокая летальность наблюдалась у пациентов с сочетанным поражением правых и левых камер сердца, а также в случаях присоединения острого миокардита тяжелого течения с развитием острой сердечной недостаточности. Отмечена высокая частота летальных исходов у больных с размерами вегетаций от 1 до 2 см в диаметре и наличием недостаточности трехстворчатого клапана высоких степеней.

Патоморфологическая картина эндокардита у наркозависимых лиц характеризовалась формированием полиповидных образований на створках клапанов сердца. При микроскопическом исследовании обнаруживалась обильная лейкоцитарная инфильтрация в месте прикрепления клапанов, а также фокусы гнойного расплавления ткани клапана со скоплениями микробной кокковой флоры (рис. 2, см. на 2-й стр. обложки).

При макроскопическом исследовании легких у больных с изолированным поражением ТК определялось неравномерное уплотнение легочной ткани. На всем протяжении обоих легких выявлялись множественные очаги пневмонической инфильтрации и полости, содержащие экссудат гнойного характера. Поражение сосудов характеризовалось картиной эндо- и панваскулитов, а также тромбоваскулитов с наличием фибрино-лейкоцитарных масс, колоний кокковой флоры в просвете сосудов, а также распространенной гнойной инфильтрацией их стенок (рис. 3, см. на 2-й стр. обложки). Септические васкулиты с тромботическими массами, колониями микробной флоры, лейкоцитами в просвете сосудов обнаружены также в селезенке, почках, ткани головного мозга (рис. 4, см. на 2-й стр. обложки).

При гистологическом исследовании печени у значительного числа больных имели место признаки хронического вирусного гепатита С. В большинстве наблю-

дений определялась умеренно выраженная активность воспалительного процесса, обусловленная вирусной инфекцией, без выраженной структурной перестройки ткани печени (рис. 5, см. на 2-й стр. обложки).

Морфологические признаки ВИЧ-инфекции были представлены характерными изменениями селезенки, лимфатических узлов и головного мозга без существенного их значения в танатогенезе.

Проведенное патолого-анатомическое исследование умерших больных 3-й группы позволило установить, что у данных пациентов в 74% случаев (23 человека) причиной летальных исходов была сердечная недостаточность, которая характеризовалась выраженной дилатацией полостей сердца, застойным полнокровием внутренних органов, наличием жидкости в плевральной и брюшной полостях, а также развитием отека легких, головного мозга.

Наряду с этим у больных этой группы причиной смерти послужили осложнения гнойно-экссудативного характера и множественные системные эмболии. У всех умерших больных данной группы при макроскопическом исследовании секционного материала определялось тромбо-язвенное поражение клапанов сердца с расплавлением створок и формированием недостаточности клапанов.

Наряду с поражением эндокарда патологические изменения были выявлены в миокарде и перикарде. Нередко определялись множественные очаги некроза в миокарде как следствие септической эмболии коронарных артерий, а также серозно-гнойный выпот в полости перикарда (рис. 6, см. на 2-й стр. обложки). При этом в плевральной полости определялся выпот фибринозно-гнойного характера, а в легочной ткани — множественные очаги гнойного расплавления.

По данным аутопсии характерной особенностью ИЭ с поражением левых камер сердца являлось развитие вторичного гнойного менингоэнцефалита вследствие септической эмболии сосудов головного мозга, а также в 33,3% наблюдений формирование абсцессов мозга.

Обсуждение

Согласно нашим данным, ИЭ у лиц с наркотической зависимостью характеризуется острым течением, развитием тромбоземболического и инфекционно-токсического синдромов, тогда как у пациентов без наркотической зависимости к числу наиболее частых синдромов заболевания относятся застойная сердечная недостаточность наряду с формированием осложнений гнойно-септического характера.

При сопоставлении этиологической структуры ИЭ у наркозависимых лиц и пациентов без наркотической зависимости было выявлено, что в группе инъекционных наркоманов в 71,8% наблюдений возбудителем заболевания являлся золотистый стафилококк. Преобладание золотистого стафилококка в этиологии ИЭ у инъекционных наркоманов связано как с высокой частотой носительства этого возбудителя, особенно

у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и с наличием повторных эпизодов бактериемии в результате инъекций наркотических средств [12, 13, 16, 17].

В группе больных без наркотической зависимости спектр возбудителей был более широким. Анализ результатов посевов крови в этой группе пациентов показал, что возбудителем как первичных, так и вторичных форм ИЭ, кроме стафилококков и стрептококков, является грамотрицательная флора, частота обнаружения которой составила 26,1%. Наличие патологии уrogenитального тракта, а также хронические очаги инфекции желудочно-кишечного тракта определяют возрастающую роль грамотрицательных бактерий в этиологии ИЭ в этой группе больных [18, 19].

Особенностью ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных являлось преимущественное поражение трехстворчатого клапана (82,7%), а у лиц без наркотической зависимости преобладало изолированное поражение аортального клапана (40%) и сочетанные поражения митрального и аортального клапанов сердца (36,4%). Клиническая картина поражения сердца у наркозависимых больных с изолированной трикуспидальной недостаточностью была малосимптомной. Развитие сердечной недостаточности по правому типу, по нашим данным, не относится к числу частых осложнений ИЭ у больных с изолированным поражением ТК. Так, в обследованной группе наркозависимых больных клинически выраженная дисфункция ТК с регургитацией 3-й степени в сочетании с признаками правожелудочковой недостаточности была выявлена лишь в 16,4% (18 человек) случаев у пациентов с рецидивами ИЭ.

В группе больных без наркотической зависимости имело место подострое течение ИЭ с поражением левых камер сердца. В данной группе пациентов ведущим синдромом была прогрессирующая сердечная недостаточность, которая наблюдалась в 76–93% случаев. Развитие застойной сердечной недостаточности наблюдалось как у больных с первичными формами ИЭ, так и у пациентов с протезированными клапанами.

Основной причиной прогрессирования сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка до 44% и менее являлось формирование недостаточности клапанов высоких степеней в результате разрушения створок и наличия клапанной регургитации. Наряду с этим раннему развитию сердечной декомпенсации способствовало наличие сопутствующей патологии у большинства больных пожилого и старческого возраста, а именно: ИБС, сахарного диабета, артериальной гипертензии и других заболеваний.

Известно, что у значительной части наркозависимых ВИЧ-инфицированных больных ИЭ обнаруживается сопутствующий хронический гепатит С. Среди лиц этой группы частота выявления маркеров гепатита С колеблется от 30–35% до 50–99,3% [20, 21]. Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии прямой корреляции между клинической манифестацией хронического гепатита С, уровнем трансами-

наз в крови и наличием активной репликации вируса у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц. При морфологическом исследовании печени умерших наркозависимых больных ИЭ были выявлены гистологические признаки хронического гепатита С с умеренной и минимальной активностью без аннулярной перестройки ткани печени.

Анализ клинической картины ИЭ у наркозависимых лиц и у пациентов без наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции позволил выявить ряд особенностей течения генерализованной бактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Согласно нашим данным, у ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных ИЭ системный воспалительный ответ редко сопровождается экссудативными реакциями, тогда как у пациентов без наркозависимости и ВИЧ-инфекции была выявлена высокая частота осложнений гнойно-экссудативного характера, а именно: гнойного менингоэнцефалита, плеврита, перикардита, что подтверждено результатами посмертного гистологического исследования.

Развитие осложнений гнойно-экссудативного характера у ВИЧ-инфицированных больных ИЭ встречается существенно реже, чем у пациентов без наркотической зависимости в связи с иммуносупрессией, имеющейся у ВИЧ-инфицированных лиц с наркотической зависимостью.

Как показали исследования последних лет, развитие сепсиса у ВИЧ-инфицированных пациентов способствует формированию системной иммуносупрессии, в развитии которой ключевая роль отводится дефициту эндогенной продукции интерлейкина-2. Прямые и косвенные дефекты иммунорегуляции, к числу которых относятся лимфопения, сниженное содержание Т-лимфоцитов CD4+, угнетение продукции интерлейкина-2, расстройства восприятия цитокинов специализированными рецепторами клеток сопровождаются нарушением иммунновоспалительного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов, одним из проявлений которого является подавление экссудативного компонента системного воспалительного ответа у ВИЧ-инфицированных больных ИЭ [21–24].

Морфологическая картина ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных с наличием вторичного иммунодефицита характеризуется выраженными альтеративными и дистрофическими изменениями в органах и тканях, а также расстройствами микроциркуляции при слабовыраженном экссудативном компоненте воспалительной реакции.

У пациентов без ВИЧ-инфекции и наркотической зависимости в морфогенезе воспалительного ответа при ИЭ значительное место занимают осложнения гнойно-экссудативного характера [25–30].

Выводы

1. Инфекционный эндокардит у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц характеризуется острым течением, развитием тромбозомболического и инфекцион-

но-токсического синдромов, а также острого ДВС-синдрома, гепато-спленомегалии, анемии и вторичной нефропатии. У пациентов без наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции к числу наиболее частых синдромов заболевания относится застойная сердечная недостаточность наряду с формированием очагов гнойного воспаления в паренхиматозных органах и головном мозге.

2. Особенностью инфекционного эндокардита у ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных является преимущественное поражение трехстворчатого клапана (82,7%), а у лиц без наркотической зависимости преобладают изолированное поражение аортального клапана (40%) и сочетанные поражения митрального и аортального клапанов (36,4%). Формирование гнойного перикардита, плеврита, менингита у наркозависимых больных инфекционным эндокардитом встречаются существенно реже, чем у пациентов без наркотической зависимости в связи с иммуносупрессией, имеющейся у ВИЧ-инфицированных лиц с наркотической зависимостью.

3. Наиболее часто встречающимся возбудителем инфекционного эндокардита у лиц с наркотической зависимостью является золотистый стафилококк, а у больных без наркотической зависимости в этиологической структуре заболевания преобладает условно-патогенная микрофлора, включая грамотрицательные микроорганизмы.

4. У больных первичными и вторичными формами инфекционного эндокардита в отсутствие ВИЧ-инфекции и наркотической зависимости летальные исходы обусловлены развитием тромбозомболических осложнений в системе большого круга кровообращения (48,1%) и прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью (31,3%), а в группе наркозависимых больных инфекционным эндокардитом основной причиной смерти являлись септикопиемия с развитием полиорганной недостаточности (66,7%).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tyurin V.P., Dubinina S.V. Infectious endocarditis in elderly and senile persons. *Klinicheskaya meditsina*. 2003;4:53–6. (in Russian) [Тюрин В.П., Дубинина С.В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина*. 2003;4:53–6.]
2. Tazina S.Ya., Gurevich M.A. Modern infectious endocarditis. *Klinicheskaya meditsina*. 1999;12:19–23. (in Russian) [Тазина С.Я., Гуревич М.А. Современный инфекционный эндокардит. *Клиническая медицина*. 1999;12:19–23.]
3. Mylonakis E., Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2001;18(345):1318–30.
4. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. Changing profile of infective endocarditis. Results of 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75–81.
5. Lopez J., Sevilla T., Vilacosta I., Garcia H., Sarria C., Pozo E. et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2013;66:384–390.
6. Ho H.H., Siu C.W., Yiu K.H. et al. Prosthetic valve endocarditis in a multicenter registry of Chinese patients. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010;18:430–4.
7. Keeshin S.W., Feinberg J. Endocarditis as a marker for new epidemics of injection drug use. *Am. J. Med. Sci.* 2016;352(6):609–14.
8. Athan E., Chu V.H., Tattevin P. et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA*. 2012;307:1727–35.
9. Rundstrom H., Kennergren C., Andersson R. et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004;36:674–9.
10. Baddour L.M., Cha Y.M., Wilson W.R. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:842–9.
11. Corti V.E., Palmieri O.J., Villafane M.F. et al. Evaluation of 61 episodes of infective endocarditis in intravenous drug abusers and human immunodeficiency type-1 virus infection. *Rev. Argent. Microbiol.* 2004;36(2):85–7.
12. Moss R., Munt B. Injecting drug use and right-sided endocarditis. *Heart*. 2003;89:577–81.
13. Yanagawa B., Bahji A., Lamba W., Tan D.H., Cheema A., Syed I. et al. Endocarditis in the setting of IDU: multidisciplinary management. *Curr. Opin. Cardiol.* 2018;33(2):140–7.
14. Stein M.D., Maksad J., Clarke J. Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk, and willingness to receive treatment. *Drug. Alcohol. Depend.* 2001;61:211–5.
15. Mathew J., Addai T., Anand A. et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings and outcome of infection endocarditis in intravenous drug users. *Heart*. 2008;155:1641–8.
16. Miro J.M., Moreno A., Mestres C.A. Infective endocarditis in intravenous drug abusers. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2003;5(4):307–16.
17. Yanagawa B., Bahji A., Lamba W., Tan D.H., Cheema A., Syed I. et al. Endocarditis in the setting of IDU: multidisciplinary management. *Curr. Opin. Cardiol.* 2018;33(2):140–7.
18. Reyes M. P., Reyes K.S. Gram-negative endocarditis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2008;10:267–74.
19. Kugler K.C., Biedenbach D.J., Jones R.N. Determination of the antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* 1999;34:73–6.
20. Davis G.L., Rodrigue J.R. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N. Engl. J. Med.* 2001;3:215–7.
21. Zhang C., Yang R., Xia X et al. High prevalence of HIV-1 and hepatitis C virus coinfection among injection drug users in southeast region of Yunnan, China. *J. Acquir. Defic. Syndr.* 2002;29 (2):191–6.
22. Prendergast B.D. HIV and cardiovascular medicine. *Heart*. 2003;89:793–800.
23. Losa J.E., Miro J.M., Del Rio A. et al. Infective endocarditis not related to intravenous drug abuse in HIV-1-infected patients: report of eight cases and review of the literature. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003;6(1):45–54.
24. Chang F. Y. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2000;33(2):63–8.
25. D'Amati G., DiGirola R.T., Gallo P. Pathological findings in HIV heart disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001;946:23–45.
26. Garcia-Cabrera E., Fernandez-Hidalgo N., Almirante B., Ivanova-Georgieva R., Noureddine M., Plata A. et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127:2272–84.
27. Snygg-Martin U., Gustafsson L., Rosengren L., Alsio A., Ackersholm P. Andersson R. et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47:23–30.
28. Duval X., Jung B., Klein I., Brochet E., Thabut G., Arnoult F. et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann. Intern. Med.* 2010;152:497–504.
29. Vasudev R., Shan P., Bikkina M., Shamoof F. Infective endocarditis in HIV. *Int. J. Cardiol.* 2016;214:216–17.
30. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G., Tleyjeh I.M., Rybak M.J. et al. Infective Endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:132(15):1435–86.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н.

ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
603950, Нижний Новгород, Россия

Анемический синдром (АС) является частым патологическим состоянием среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Он признан независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Особый вклад в течение ХСН вносит патогенетически связанная с ХСН анемия. Механизмы ее возникновения находятся в стадии изучения. Важную роль имеет системное воспаление, участвующее в формировании анемии хронических заболеваний (АХЗ). Однако вклад цитокин-индуцированного воспаления у больных ХСН в генез АС до настоящего времени до конца не изучен. **Цель:** проанализировать патогенетические особенности цитокин-индуцированного воспаления (по показателям интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и гепсидина) в генезе анемии у больных ХСН. **Материал и методы.** На базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ» (Нижний Новгород) проспективно проанализировано 873 случая больных ХСН. Основную группу составили пациенты с анемией, патогенетически связанной с ХСН ($n = 96$), контрольную группу (КГ) ($n = 35$) — пациенты с ХСН без анемии. Производилась оценка показателей феррокинетики и сравнение системного воспаления по показателям ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и гепсидина сыворотки крови. **Результаты.** У пациентов основной группы выявлены признаки функционального дефицита железа (ДЖ) и более высокие значения цитокинов и гепсидина по сравнению с группой контроля. Выявлена взаимосвязь уровня этих показателей со степенью тяжести ХСН, гемоглобином и хронической болезнью почек (ХБП). **Заключение.** Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и гепсидина у пациентов с АС при декомпенсации ХСН взаимосвязано с формированием функционального ДЖ и снижением уровня гемоглобина. Это указывает на роль цитокин-индуцированного воспаления в генезе анемии при ХСН. Особый вклад в эти механизмы вносит функциональное состояние почек, так как по мере нарастания ХБП увеличиваются уровни воспалительных цитокинов и гепсидина у этих пациентов и их взаимосвязь с маркерами (ХБП).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; анемия; провоспалительные цитокины; интерлейкин-1 β ; интерлейкин-6; фактор некроза опухоли α ; гепсидин; хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):122–129.
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-122-129>

Для корреспонденции: Ткаченко Екатерина Игоревна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; e-mail: etkachenko.doc@gmail.com

Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V., Borovkov N.N.

CYTOKINE-INDUCED INFLAMMATION IN ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Privolzhsky Research Medical University, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. Anemic syndrome (AS) is a common pathological condition in patients with chronic heart failure (CHF) and is recognized as an independent predictor of poor prognosis. A particular role is played by pathogenetically associated with CHF anemia. Mechanisms of its occurrence are being studied. An important role belongs to systemic inflammation, which is involved in the pathogenesis of anemia of chronic diseases (ACD). However, the contribution of cytokine-induced inflammation in patients with heart failure has not yet been fully investigated. **Material and methods.** A total of 873 cases of patients with CHF were prospectively analyzed on the basis of the cardiology department of the SBHCl NNR «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko». The main group consisted of patients with anemia pathogenetically associated with heart failure ($n = 96$), the control group (CG) ($n = 35$) patients with heart failure without anemia. The indicators of ferrokinetics were assessed and the systemic inflammation was compared by indicators of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and serum hepcidin. **Results.** Patients of the main group had signs of functional iron deficiency (ID) and significantly higher values of cytokines and hepcidin compared with the CG. The relationship between the level of cytokines and hepcidin with the severity of CHF, hemoglobin and chronic kidney disease was revealed. **Conclusion.** An increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines and hepcidin in patients with AS with decompensation of CHF is interrelated with functional ID and a decrease in hemoglobin level. This shows the role of cytokine-induced inflammation in the genesis of anemia in heart failure. The functional state of the kidneys makes a special contribution to these mechanisms. As CKD increases, the levels of inflammatory cytokines and hepcidin in these patients and their relationship with markers (CKD) increase.

Keywords: chronic heart failure; anemia; pro-inflammatory cytokines; interleukin-1 β ; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; hepcidin; chronic kidney disease.

For citation: Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V., Borovkov N.N. Cytokine-induced inflammation in anemia in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):122–129. (in Russian)
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-122-129>

For correspondence: Ekaterina I. Tkachenko — the graduate student of the Department of hospital therapy and General practice of V.G. Vogralik; e-mail: etkachenko.doc@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Tkachenko E.I., <https://orcid.org/0000-0003-4767-4945>

В настоящее время происходит непрерывный рост больных, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН), в России и в мире. В значительной степени это связано с увеличением продолжительности жизни и выживаемости среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих адекватную базисную терапию [1].

Согласно современным представлениям, ХСН имеет целый ряд междисциплинарных аспектов и ее лечение является задачей не только для кардиолога, но и для других специалистов клинической медицины. Значимой патологией, усугубляющей течение ХСН, является анемия. Ее распространенность у таких больных, по разным данным, составляет от 7 до 79% [2, 3]. Анемия негативно влияет на клиническую картину заболевания, ухудшает течение ХСН и считается независимым фактором риска увеличения смертности у таких пациентов [4–7]. При этом замечено, что особый вклад в течение сердечной недостаточности вносит именно патогенетически связанная, возникшая как ее следствие, анемия, которая является анемией хронических заболеваний (АХЗ) [8].

Анемия при ХСН в целом изучалась. Однако интимные патогенетические механизмы ее развития до настоящего времени остаются до конца не ясными. Особое внимание среди причин анемии при ХСН уделяется роли дефицита железа (ДЖ): абсолютному и относительному. Последний рассматривается как функциональный, перераспределительный, характерный для АХЗ [9–14]. Формированию ДЖ у таких больных способствуют синдром мальабсорбции и скрытые желудочно-кишечные кровотечения, вызванные длительным приемом ацетилсалициловой кислоты [15]. Известна роль гемодилузии, нарушения функции почек (кардиоренальный анемический синдром (КРАС) II типа), снижения продукции эритропоэтина (ЭПО), ишемии костного мозга из-за снижения насосной функции сердца, ятрогенных факторов (базисной терапии ХСН: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — иАПФ, бета-адреноблокаторов — БАБ) [16–20].

В последние годы внимание исследователей обращено на роль системного воспаления. Отмечено, что оно активирует синтез большого количества провоспалительных цитокинов, которые участвуют в формировании АХЗ у больных ХСН. Даже сама АХЗ у таких больных рассматривается рядом авторов как воспалительный аутоиммунный процесс. Одним из индукторов такого состояния ими предполагается возникающее выраженное деструктивное атероматозное повреждение эндотелия сосудов [21].

В ряде экспериментальных работ показана роль повышения уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза альфа — ФНО- α и С-реактивного белка — СРБ) в генезе анемического синдрома при ХСН [22]. Замечено, что под воздействием цитокинового каскада происходит нарушение всасывания железа в энтероцитах и утили-

зация его из депо. При этом формируется функциональный (перераспределительный) ДЖ [7]. Вместе с тем цитокиновая агрессия снижает выработку ЭПО в клетках почек и печени, нарушает чувствительность ЭПО-рецепторов и оказывает прямое угнетающее действие на эритропоэз из-за способности к супрессии ранних эритроидных предшественников [17, 23]. Есть данные, что ИЛ-1 β способствует секвестрации железа в макрофагах в виде ферритина, делая его недоступным для эритропоэза [23]. А концентрация ФНО- α взаимосвязана со степенью тяжести анемии у пациентов с ХСН [24].

Особое значение в патогенезе АХЗ имеет ИЛ-6, так как он индуцирует синтез гепсидина, активируя его мРНК [16]. Стало известно, что гепсидин — острофазовый белок со свойствами отрицательного регулятора обмена железа в организме. Он блокирует транспорт железа из энтероцитов, гепатоцитов и макрофагов посредством ингибирования белка ферропортина на мембранах клеток [25]. Таким образом, биологические эффекты гепсидина обеспечивают уменьшение количества доступного для эритропоэза железа в результате нарушения его всасывания в энтероцитах и секвестрации в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [26].

В целом данные, представленные в доступной литературе, о роли провоспалительных цитокинов и гепсидина в генезе анемического синдрома у больных ХСН немногочисленны и противоречивы. С одной стороны, описано увеличение уровня циркулирующего гепсидина при утяжелении ХСН и снижении гемоглобина [27]. При этом корреляции между содержанием ИЛ-6 и гепсидином не замечено [28]. С другой стороны, обсуждается более низкая концентрация гепсидина у больных ХСН при наличии анемии в отсутствие связи концентрации гепсидина и гемоглобина [29, 30].

Можно констатировать, что роль цитокин-индуцированного воспаления у больных ХСН до настоящего времени до конца не изучена.

В настоящей работе предпринята попытка проанализировать патогенетические особенности цитокин-индуцированного воспаления (по показателям ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и гепсидина) в генезе анемии у больных ХСН.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» в течение 12 мес. (2016–2017 гг.). Для оценки частоты встречаемости анемического синдрома у больных ХСН проспективно было проанализировано 873 случая больных ХСН (409 женщин и 463 мужчины). Научная работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 21.11.2016).

Всем больным было выполнено стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное об-

следование для верификации и оценки тяжести ХСН согласно актуальным рекомендациям [1]. Оценивали наличие анемического синдрома и его причины по общему анализу крови с помощью анализаторного метода. Анемией считали, если гемоглобин был ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин (WHO, 2011). Также определяли гематокрит, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы: MCH, MCV [31].

Среди 873 пациентов анемический синдром зарегистрирован у 191 (22%) человека: 102 женщины и 89 мужчин. Из них выделили группу с известными причинами снижения гемоглобина — 95 (49,5%) пациентов. Чуть более половины больных с анемией имели снижение гемоглобина, расцененное нами как состояние, патогенетически связанное с ХСН, — 96 (50,3%) человек из 191. Это составило 11,07% из всех лиц, имеющих ХСН ($n = 873$). При тщательном обследовании у них не было найдено каких-либо состояний и/или заболеваний, приводящих к снижению гемоглобина. Они составили основную группу в исследовании.

В контрольную группу (КГ) были взяты пациенты с ХСН без анемии ($n = 35$), сопоставимые с основной группой по гендерному признаку и насосной функции сердца.

Причинами ХСН среди пациентов основной группы были гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) — у 70,8% пациентов, ГБ — у 11,5%, ИБС — у 10,4%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — у 7,3%. Больные из контрольной группы были сопоставимы по этиологии ХСН: ИБС — у 11,1%, ГБ — у 20,7%, сочетание ИБС и ГБ — у 62,5%, ДКМП — у 5,7%.

Критериями включения в исследование были наличие симптомов ХСН в покое и/или при нагрузке; имеющиеся признаки систолической и/или диастолической дисфункции сердца по результатам доплерэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ); получение информированного согласия пациентов на участие в исследовании; возраст от 18 лет и старше. Критерии исключения: лица, отказавшиеся от участия в исследовании; пациенты с установленными причинами анемии; получающие препараты железа на амбулаторном этапе в течение предыдущих 6 мес. до рандомизации; имеющие первичную патологию почек; тяжелую почечную недостаточность, сахарный диабет; беременные женщины; пациенты, страдающие алкогольной зависимостью и психическими заболеваниями; лица с тяжелой степенью ожирения и кахексией.

Всем исследуемым основной и контрольной групп проводилась трансторакальная ЭхоКГ на аппарате PHILIPS iE33 (Нидерланды).

Для лабораторной характеристики ХСН определяли N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1].

Для оценки функционального состояния почек и стадии ХБП, согласно классификации (K/DOQI, 2011), исследовали креатинин, цистатин С сыворотки крови,

анализы мочи, а также определяли СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

С целью уточнения состояния обмена железа определяли показатели метаболитов железа: железа сыворотки крови (ЖС) — согласно методике (для мужчин — 11,6–31,3 мкмоль/л, для женщин — 8,9–30,4 мкмоль/л), сывороточного ферритина (СФ) (для мужчин составили 30–400 нг/мл и 13–150 нг/мл для женщин).

У 74 пациентов (54 из основной группы и 20 из контрольной группы) оценивали уровни воспалительных цитокинов сыворотки крови: ИЛ-1 β (0–11 пг/мл), ИЛ-6 (0–6 пг/мл), ФНО- α (0–10 пг/мл), — с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы «Вектор БЕСТ» (Россия). Для определения гепсидина использовали набор реагентов для ИФА фирмы «Cloud-Clone Corporation», США.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программ Statistica 12.0. При выборе метода описания и сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом визуальной оценки и критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, описывали средним (M) и среднеквадратичным отклонением (SD). Данные описывали в виде $M \pm m$. Количественные признаки, имеющие ненормальное распределение, описывали медианой (Me) и квартильным размахом. При нормальном распределении анализировали данные при помощи t -критерия Стьюдента. При непараметрическом распределении количественных признаков использовали U -тест Манна–Уитни, при мультигрупповом — критерий Краскела–Уоллиса (H). Взаимосвязь оценивали посредством корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия в группах оценивали при помощи критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, при мультигрупповом анализе — при $p < 0,017$ для трех групп, $p < 0,0085$ для четырех и $p < 0,0051$ для пяти.

Результаты и обсуждение

Пациенты с ХСН и анемией были сопоставимы с контрольной группой по гендерному составу, возрасту и ИМТ. Больные с анемическим синдромом имели более длительный сердечно-сосудистый анамнез ($p = 0,02$). Складывалось впечатление, что у лиц в КГ ХСН была менее тяжелой за счет увеличения доли лиц с ХСН I стадии ($p = 0,02$) и II ФК ($p = 0,04$), несмотря на их изначальную сопоставимость по ФВ ЛЖ. Средняя концентрация NT-proBNP в контрольной группе оказалась достоверно ниже ($p = 0,03$).

В целом для анемии при ХСН была характерна легкая — 63 (65,6%) или умеренная степень тяжести — 33 (34,4%) пациента. В среднем уровень гемоглобина составил $109,91 \pm 10,46$ г/л. Анемия являлась

Оригинальные исследования

нормохромной (МСН = 27,84 ± 2,9 пг) и нормоцитарной (MCV = 87,71 ± 6,07 фл). Случаев тяжелой анемии, связанной с ХСН, среди обследуемых зафиксировано не было.

Функциональное состояние почек в основной группе в целом было хуже, чем в контрольной группе, по показателям маркеров почечного повреждения. Среди них чаще встречалась ХБП ($p = 0,04$). Уровень СКФ среди пациентов основной группы был на 16,6% ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p = 0,00$). Концентрация креатинина сыворотки превышала показатели в контрольной группе на 6,5% ($p = 0,03$), а цистатина С — на 21,6% ($p = 0,02$).

В табл. 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов основной и контрольной групп.

В группе пациентов с ХСН и анемией выраженность анемического синдрома прогрессировала по мере нарастания степени тяжести ХСН по стадиям ($p = 0,001$), ФК ХСН ($p = 0,000$). Наблюдалась отрицательная корреляция между концентрацией NT-proBNP и уровнем гемоглобина ($r = -0,76$, $p < 0,001$) и гематокрита ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Наличие и степень выраженности анемического синдрома зависела также от стадии ХБП: гемоглобин снижался по мере снижения почечной функции ($p = 0,00$). Имела место умеренная обратная корреляция между уровнем гемоглобина и креатинина ($r = 0,37$, $p < 0,01$), гемоглобина и цистатина С ($r = 0,50$, $p < 0,001$),

обратная корреляция между гемоглобином и СКФ ($r = 0,58$, $p < 0,01$). В группе контроля подобных взаимосвязей обнаружено не было.

Эти результаты наглядно иллюстрируют прочные взаимопотенцирующие связи между течением и прогрессированием ХСН, анемией и снижением почечной функции, существующие в рамках кардиоренального анемического синдрома.

Для оценки показателей доступного для эритропоэза железа и его запасов в РЭС всем пациентам мы оценивали показатели феррокинетики: уровни СЖ и ФС (табл. 2).

Среди пациентов основной группы концентрация СЖ была умеренно снижена у 38,5% или нормальная — у 61,5% и составила в среднем 10,0 [8,0; 15,0] мкмоль/л.

В целом уровень СЖ зависел от степени тяжести ХСН. Определено, что концентрация СЖ коррелировала со значениями ШОКС ($r = -0,37$, $p < 0,001$). Также зафиксирована зависимость уровня СЖ и стадии ХСН ($p = 0,005$). По мере нарастания ДЖ закономерно увеличивалась степень тяжести анемии ($r = 0,39$, $p < 0,001$).

Пациенты контрольной группы, в свою очередь, имели показатели СЖ в среднем нормальные: 14,0 [12,0; 15,0] мкмоль/л. Этот результат оказался на 4,0 мкмоль/л выше, чем у пациентов основной группы, однако разница оказалась недостоверной ($p = 0,07$). Важно отметить, что 5 пациентов, несмотря на наши критерии отбора, имели так называемый латентный дефицит железа (ЛДЖ) — состояние, характеризующееся

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии (n = 131)

Параметр	Больные ХСН с анемией (n = 96)	Больные ХСН без анемии (n = 35)	Тест	p
Гендерный состав, м/ж, n (%)	37/59 (38,5/61,5)	16/19 (46/54)	χ^2	0,45
Возраст, годы	63,9 ± 11,4	60,52 ± 13,46	t	0,06
ИМТ, кг/м ²	30,8 [26; 33]	30,4 [24; 34]	U	0,97
Длительность ХСН, годы	12,0 [8,0; 16,0]	7,0 [5,0; 13,0]	U	0,02
Стадия ХСН			H	0,01
I, n (%)	11 (11,5)	12 (34,3)	χ^2	0,02
IIA, n (%)	60 (62,5)	17 (48,6)	χ^2	0,15
IIБ, n (%)	22 (22,9)	6 (17,1)	χ^2	0,47
III, n (%)	3 (3,1)	0	χ^2	–
ФК ХСН по NYHA			H	0,07
II, n (%)	35 (36,5)	19 (54,3)	χ^2	0,04
III, n (%)	52 (54,2)	14 (40)	χ^2	0,15
IV, n (%)	9 (9,3)	2 (5,7)	–	–
ШОКС	8,0 [5,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]	U	0,04
Гемоглобин, г/л	109,91 ± 10,46	140 ± 13,23	t	0,000
Гематокрит, г/л	0,36 ± 0,036	0,42 ± 0,031	t	0,000
NT-proBNP	1527 [720,5; 5436]	413 [306; 876]	U	0,003
ХБП, n (%)	77 (80)	22 (63)	χ^2	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,12 ± 16,1	76,9 ± 19,28	t	0,0002
Креатинин, мкмоль/л	89,2 [77,2; 106]	83,4 [73,6; 91,1]	U	0,03
Цистатин С, нг/мл	1,53 [1,12; 2,13]	1,2 [1,04; 1,5]	U	0,02

Таблица 2

Концентрации метаболитов железа у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии ($n = 131$)

Показатель	Пациенты с ХСН и анемией ($n = 96$)	Пациенты с ХСН без анемии ($n = 35$)	p
СЖ, мкмоль/л	10,0 [8,0; 15,0]	14,0 [12,0; 15,0]	0,07
СФ, нг/мл	163,5 [102,5; 282,1]	97,3 [35,6; 118,9]	0,0001

снижением концентрации метаболитов железа в крови, истощением депо железа при сохранении нормального уровня гемоглобина.

Уровень сывороточного ферритина (СФ) у пациентов основной группы, несмотря на наличие анемического синдрома в основной группе, был нормальным у 57 (59,4%) пациентов или повышенным у 39 (40,6%). В среднем он составил 163,5 (102,5; 282,1) нг/мл.

Важное значение имеет наличие обратной взаимосвязи уровня СФ с гемоглобином ($r = -0,27, p < 0,01$) у пациентов с анемией. Эти результаты трактуются двояко. С одной стороны, гиперферритинемия может указывать на относительный «перераспределительный, функциональный» дефицит железа, характерный для АХЗ. В этом случае железо находится в виде СФ в РЭС и является недоступным для эритропоэза. С другой стороны, являясь белком острой фазы, СФ может быть маркером системной воспалительной реакции наряду с показателями СОЭ, концентрацией С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов [7].

Концентрация СФ увеличивалась при нарастании степени тяжести ХСН по ШОКС ($r = 0,21, p < 0,05$), снижении функционального состояния почек по показателям креатинина, СКФ ($r = 0,28, r = 0,28$ соответственно, $p < 0,01$) и цистатина С ($r = 0,34, p < 0,05$).

У пациентов с КГ СФ в среднем был в пределах референсных значений — 97,3 [35,6; 118,9] нг/мл. Этот показатель был достоверно меньше, чем среди больных основной группы ($p = 0,00$). Гипоферритинемия наблюдалась у 5 пациентов с ДЖ. Превышения верхней нормативной границы не было зафиксировано.

У больных ХСН без анемии, в отличие от пациентов с ХСН и анемией, не было выявлено взаимосвязи концентрации СЖ СФ со степенью тяжести ХСН и уровнем гемоглобина.

Таким образом, нарастание степени тяжести ХСН и формирование почечной дисфункции негативно влияло на феррокинетические процессы у больных с анемией и было ассоциировано с развитием функционального ДЖ, что, в свою очередь, способствовало формированию АХЗ.

По показателям воспалительных цитокинов данные были следующие. Для больных основной группы средние значения ИЛ-1 β составили 7,25 [1,9; 11,2] пг/мл, ИЛ-6 — 7,35 [6,0; 11,2] пг/мл и ФНО- α — 6,2 [4,8; 24,0] пг/мл. Превышение нормативных показателей для ИЛ-1 β наблюдалось в 27,7% случаев, ИЛ-6 — в 35,2% и ФНО- α — в 55,5%. Эти значения оказались достоверно выше, чем концентрации цитокинов в КГ (табл. 3).

Показатели ИЛ-6 и ФНО- α в основной группе достоверно увеличивались пропорционально тяжести ХСН по стадии ($p = 0,00$) и ШОКС ($r = 0,37$ и $r = 0,53$ соответственно, $p < 0,01$). Наблюдалась значительная корреляция концентрации ФНО- α и NT-proBNP ($r = 0,62, p < 0,01$).

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови достоверно увеличивался по мере снижения насосной функции сердца ($r = -0,41, p < 0,05$).

Интерес представляла также положительная корреляция ИЛ-6 с показателями размеров ЛЖ — КДР и КСР ($r = 0,42$ и $0,32$ соответственно, $p < 0,05$) и ФНО- α с ММЛЖ и ИММЛЖ ($r = 0,4$ и $0,38$ соответственно, $p < 0,05$). Это свидетельствовало о взаимосвязи уровня воспалительных цитокинов сыворотки крови и ремоделирования миокарда при анемическом синдроме и согласуется с иммуновоспалительной концепцией патогенеза ХСН [32].

Немаловажное значение имеет то, что ДЖ среди пациентов основной группы ассоциировался с более высокими показателями ИЛ-6 ($p = 0,013$) и ФНО- α ($p = 0,025$). Концентрация ФНО- α повышалась также пропорционально уровню СФ ($r = 0,32, p < 0,05$).

Это, в свою очередь, логично отражалось на уровне гемоглобина. В нашем исследовании определялась умеренная отрицательная корреляция между концентрацией гемоглобина с ИЛ-6 и ФНО- α ($r = -0,44$ и $r = -0,53$ соответственно, $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-1 β хоть и невыраженно, но достоверно увеличивались при утяжелении анемии ($r = -0,29, p < 0,01$).

Зафиксировано также, что концентрация ФНО- α сыворотки крови у пациентов с анемическим синдромом

Таблица 3

Концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия анемии ($n = 74$)

Показатель	Пациенты с ХСН и анемией ($n = 54$)	Пациенты с ХСН без анемии ($n = 20$)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	7,25 [1,9; 11,2]	2,0 [1,4; 3,65]	0,001
ИЛ-6, пг/мл	7,35 [6,0; 11,2]	1,6 [0,4; 4,7]	0,0001
ФНО- α , пг/мл	6,2 [4,8; 24,0]	2,2 [1,3; 4,5]	0,0001
Гепсидин, нг/мл	6,54 [2,7; 10,1]	3,24 [1,35; 6,08]	0,03

Таблица 4

Концентрация воспалительных цитокинов у пациентов с ХСН и анемией в зависимости от наличия признаков ХБП (n = 54)

Показатель	ХБП (n = 43)	Без ХБП (n = 11)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	7,4 [2,1; 12,5]	5,2 [0,2; 8,1]	0,03
ИЛ-6, пг/мл	7,9 [6,5; 14,2]	5,9 [5,2; 7,1]	0,006
ФНО- α , пг/мл	6,5 [4,8; 15,7]	5,6 [4,7; 6,9]	0,2
Гепсидин, нг/мл	6,1 [2,5; 11,4]	3,2 [2,7; 6,2]	0,04

увеличивалась пропорционально снижению почечной функции: обнаружены прямые корреляции с креатинином и цистатином С ($r = 0,47, r = 0,31$ соответственно, $p < 0,05$) и отрицательная — с СКФ ($r = -0,49, p < 0,05$).

Концентрация провоспалительных цитокинов в основной группе зависела также от наличия признаков ХБП. В целом они были выше в группе пациентов с признаками ХБП (табл. 4).

Кроме того, среди пациентов основной группы с признаками ХБП были определены корреляции концентрации ИЛ-6 с показателями почечной функции: значительные — с креатинином сыворотки крови ($r = 0,57, p < 0,05$), умеренные — с цистатином С ($r = 0,41, p < 0,05$) и СКФ ($r = -0,34, p < 0,05$). У пациентов с анемическим синдромом без ХБП таких взаимосвязей не определялось. Это указывает на роль почек в иммуновоспалительном ответе у данной группы пациентов.

В контрольных группах определялись взаимосвязи уровней ИЛ-6 и ФНО- α только с насосной функцией сердца ($r = -0,52$ и $r = -0,72$ соответственно, $p < 0,05$). Обращало на себя внимание, что их концентрация не зависела от степени тяжести ХСН и ХБП.

Концентрация гепсидина сыворотки для пациентов с ХСН и анемическим синдромом составила 6,06 [3,1; 10,1] нг/мл. Это оказалось достоверно больше, чем у пациентов без анемии 3,24 [1,35; 6,08] ($p = 0,03$).

В настоящем исследовании обнаружено, что среди пациентов с ХСН этот показатель нарастал с увеличением длительности ХСН, тяжести ХСН по ШОКС, а также с увеличением концентрации NT-proBNP ($r = 0,32, r = 0,44, r = 0,53$ соответственно, $p < 0,01$).

Имела место прямая корреляция гепсидина с воспалительными цитокинами: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α ($r = 0,36, r = 0,7, r = 0,58$ соответственно, $p < 0,01$).

Обращала на себя внимание корреляция гепсидина с показателями феррокинетики: отрицательная — с ЖС ($r = -0,41, p < 0,05$) и положительная — с СФ ($r = 0,28, p < 0,05$), а также значительная обратная взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($r = 0,64, p < 0,001$) у пациентов основной группы. То есть гепсидин, имея свойства белка острой фазы воспаления, повышался параллельно нарастанию функционального дефицита железа и анемии при декомпенсации ХСН. Это может свидетельствовать о непосредственной роли гепсидина в секвестрации железа и формировании АХЗ у пациен-

тов с ХСН и анемией и согласуется с данными, полученными в экспериментальных исследованиях на мышиных моделях [33].

Концентрация гепсидина при ХСН и анемии аналогично цитокинам нарастала по мере ухудшения функционального состояния почек и была в целом выше у пациентов с признаками ХБП ($p = 0,04$). Эта закономерность прослеживалась в основной группе по показателям креатинина, цистатина С и СКФ ($r = 0,53, r = 0,3, r = -0,52, p < 0,05$). Однако при анализе группы пациентов с анемическим синдромом при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² подобных корреляций обнаружено не было. Это говорит о том, что роль почек в формировании АХЗ у пациентов с ХСН прослеживалась, главным образом, у пациентов с ХБП IIIa и ХБП IIIb стадии.

Полученные результаты настоящего исследования не исключают роль иных, не рассмотренных в работе или пока неизвестных факторов.

У пациентов КГ наблюдалась только физиологическая взаимосвязь гепсидина с СЖ ($r = 0,49, p < 0,01$), что отражает роль гепсидина как регулятора гомеостаза железа в условиях без иммунного воспаления и анемии [27].

Заключение

В целом можно констатировать, что наблюдается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и гепсидина у пациентов с анемическим синдромом при декомпенсации ХСН и их взаимосвязь с формированием функционального ДЖ и снижением уровня гемоглобина. Это указывает на роль цитокин-индуцированного воспаления в генезе анемии при ХСН. Особый вклад в эти механизмы вносит функциональное состояние почек, так как по мере нарастания ХБП увеличиваются уровни воспалительных цитокинов и гепсидина у этих пациентов и их взаимосвязь с маркерами ХБП.

Дальнейший анализ роли иммунного воспаления в развитии анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях будет способствовать детализации патогенеза и пониманию его комплексного воздействия на организм в целом с целью создания новых патогенетически обоснованных и безопасных подходов к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Рекомендации ESK по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(141):7–81.
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5.
- Tang W.H., Tong W., Jain A., Francis G.S., Harris C.M., Young J.B. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:569–76.
- Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am. J. Cardiol.* 2014;114(12):1850–4.
- Núñez J., Comín-Colet J., Miñana G., Núñez E., Santas E., Mollar A. et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *Eur. J. Heart Failure*. 2016;18(7):798–802.
- Pozzo J., Fournier P., Delmas C., Vervueren P-L., Roncalli J., Elbaz M. et al. Absolute iron deficiency without anemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2017;110(2):99–105.
- Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Slizuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016;205:6–12.
- Karla P.R., Collier T., Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., Poole-Wilson P.A. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet*. 2003;362(9379):211–2.
- Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(3):247–55.
- Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–60.
- Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. *Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia*. In: Materials of 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017.
- Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(1):25–31.
- Соломакина Н.И., Находнова Е.С., Беленков Ю.Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(S8):58–64.
- Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., Kuipers J., Swinkels D.W., Giepmans B.N.G. et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *Eur. J. Heart Failure*. 2018;20(5):910–9.
- Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. *Кардиосомастика*. 2011;3:29–35.
- Atkinson M.A. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011;7:635–41.
- Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *Eur. J. Heart Failure*. 2010;12:104–5.
- Элмурадов Ф.Х., Разиков А.А., Рахимова М.Э., Салихова М.Ф., Гадаев А.Г. Риск нарушения почечной функции при хронической сердечной недостаточности. В сб.: *Материалы III Международной науч.-практ. конференции*. Улан-Удэ: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления; 2015:348–351.
- Androne A.S., Katz S.D., Lund L. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226–9.
- Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S., Herzog C.A. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:391–9.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;34:115–26.
- Anand I.S. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):485–9.
- Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055–9.
- Papathanasiou S., Rickelt S., Soriano M.E., Schips T.G., Maier H.J., Davos C.H., Varela A., Kaklamani L., Mann D.L., Capetanaki Y. Tumor necrosis factor- α confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18. *Nat. Med.*, 2015;21(9):1076–84.
- Ruchala P., Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014;35(3):155–61.
- Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1 and DNT1 protein in iron absorption in human digestive tract. *Prz. Gastroenterol.* 2014;9(4):208–13.
- Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Y.N. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiia*. 2018;17(2):4–11.
- Van der Pu-ten K., Jie K.E., van den Broek D. et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease chronic heart failure patients. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
- Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M., Naito Y., Akahori H., Sakoda T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ. J.* 2010;74(2):301–6.
- Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
- WHO. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2)
- Затонский С.А., Кастаян А.А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и влияние кардиоваскулярной терапии на иммунологические показатели. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;6.
- Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002;99(7):4596–601.

REFERENCES

- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESK guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2017;1(141):7–81. (in Russian)
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5.
- Tang W.H., Tong W., Jain A., Francis G.S., Harris C.M., Young J.B. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51:569–76.
- Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am. J. Cardiol.* 2014;114(12):1850–4.
- Núñez J., Comín-Colet J., Miñana G., Núñez E., Santas E., Mollar A. et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *Eur. J. Heart Failure*. 2016;18(7):798–802.
- Pozzo J., Fournier P., Delmas C., Vervueren P-L., Roncalli J., Elbaz M. et al. Absolute iron deficiency without anemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2017;110(2):99–105.

7. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Sliziuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016;205:6–12.
8. Karla P.R., Collier T., Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A., Poole-Wilson P.A. et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet.* 2003;362 (9379):211–12.
9. Enjuanes C., Bruguera J., Grau M., Cladellas M., Gonzalez G., Meroño O. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69(3):247–55.
10. Stuklov N.I. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017;13(5):651–60. (in Russian)
11. Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. *Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia.* In: Materials of 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017.
12. Zakhidova K.Kh. The choice of optimal therapy for the correction of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(1):25–31. (in Russian)
13. Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Belenkov Y.N. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Comparative characteristics of ferrokinetic parameters and their relationship with inflammation in late middle-aged and elderly patients with CHF. *Kardiologiya.* 2018;58(S8):58–64. (in Russian)
14. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., Kuipers J., Swinkels D.W., Giepmans B.N.G. et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *Eur. J. Heart Failure.* 2018;20(5):910–9.
15. Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A. Bleeding in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy. *Kardiosomatika.* 2015;3:29–35. (in Russian)
16. Atkinson M.A. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011;7:635–41.
17. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *Eur. J. Heart Failure.* 2010;12:104–5.
18. Elmuradov F.Kh., Razikov A.A., Rakhimova M.E., Salikhova M.F., Gadaev A.G. The risk of impaired renal function in chronic heart failure. Collection of materials of the third international scientific-practical conference. *Materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konferentsii]. Ulan-Ude: VostochnoSibirskii gosudarstvennyi universitet tekhnologii i upravleniya;* 2015: 348–51. (in Russian)
19. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):226–9.
20. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S., Herzog C.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45:391–9.
21. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;34:115–26.
22. Anand I.S. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure. *Eur. Heart J.* 2006;27(1):485–9.
23. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103:2055–9.
24. Papatheanasiou S., Rickelt S., Soriano M.E., Schips T.G., Maier H.J., Davos C.H., Varela A., Kaklamanis L., Mann D.L., Capetanaki Y. Tumor necrosis factor- α confers cardioprotection through ectopic expression of keratins K8 and K18. *Nat. Med.*, 2015;21(9):1076–84.
25. Ruchala P., Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014;35(3):155–61.
26. Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1 and DNT1 protein in iron absorption in human digestive tract. *Prz. Gastroenterol.* 2014;9(4):208–13.
27. Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Y.N. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya.* 2018;17(2):4–11. (in Russian)
28. Van der Pu-ten K., Jie K.E., van den Broek D. et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease chronic heart failure patients. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
29. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M., Naito Y., Akahori H., Sakoda T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ.J.* 2010;74(2):301–6.
30. Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am. J. Hematol.* 2011;86(1):107–9.
31. WHO. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/ MNM/11.2)
32. Zatonskij S.A., Kastanjan A.A. The pathogenetic significance of cytokines in chronic heart failure of ischemic genesis and the effect of cardiovascular therapy on immunological parameters. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2013;6:107–9. (in Russian)
33. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002;99(7):4596–601.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Лебедева Н.Б.¹, Гофман В.В.², Мельникова В.А.², Дымова О.И.², Устюжанина О.Ф.²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА И ЕГО СВЯЗЬ С РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Кемерово, Россия

² ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области», 650992, Кемерово, Россия

На фоне увеличения продолжительности жизни населения происходит рост распространенности возрастных заболеваний, в том числе и возрастного гипогонадизма у мужчин. **Целью** настоящего исследования явилось изучение распространенности возрастного гипогонадизма и его связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых работающих мужчин среднего возраста. **Материал и методы.** Мужчинам, проходившим ежегодную диспансеризацию, дополнительно проводили анкетирование, направленное на выявление симптоматики возрастного гипогонадизма, определяли уровень половых и гонадотропных гормонов, определяли факторы и уровень сердечно-сосудистого риска. **Результаты.** Возрастной гипогонадизм был диагностирован у 35 (32,1%) мужчин. Распространенность таких факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, метаболический синдром, депрессия, оказалась достоверно выше среди мужчин с возрастным гипогонадизмом, по сравнению с мужчинами с нормальными показателями тестостерона. **Вывод.** Актуальность ранней диагностики и коррекции возрастного гипогонадизма у мужчин среднего возраста обуславливается не только улучшением их качества жизни, но и возможностью повлиять на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и тем самым повысить эффективность первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При выявлении возрастного гипогонадизма, помимо решения вопроса о необходимости его медикаментозной коррекции, важно более агрессивно подходить к модификации выявленных факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм; эректильная дисфункция; факторы сердечно-сосудистого риска; ожирение; метаболический синдром; депрессия.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Гофман В.В., Мельникова В.А., Дымова О.И., Устюжанина О.Ф. Распространенность гипогонадизма у мужчин среднего возраста и его связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2020;98(2):130–136. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-130-136>

Для корреспонденции: Лебедева Наталия Борисовна — д-р мед. наук, доцент, старший научный сотрудник; e-mail: lebenb@mail.ru

Lebedeva N.B.¹, Gofman V.V.², Melnikova V.A.², Dymova O.I.², Ustyuzhanina O.F.²

THE PREVALENCE OF AGE-RELATED HYPOGONADISM IN EMPLOYED MIDDLE-AGED MEN AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russia

²Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Kemerovo Region, 650992, Kemerovo, Russia

The prevalence of age-related diseases, including age-related hypogonadism in men, have increased with improved life expectancy of the population. This study is aimed at assessing the prevalence of age-related hypogonadism in healthy working middle-aged men and determining the relationships with cardiovascular risk factors. **Material and methods.** Men who underwent annual medical examinations were additionally questioned to identify symptoms of age-related hypogonadism. Level of sex and gonadotropic hormones were measured in the study sample. Cardiovascular risk factors and cardiac risk were estimated in all recruited subjects. **Results.** Age-related hypogonadism was diagnosed in 35 (32,1%) men. The prevalence of cardiovascular risk factors such as obesity, metabolic syndrome, and depression was significantly higher among men with age-related hypogonadism compared with men with normal testosterone levels. **Conclusion.** Early diagnosis and treatment of age-related hypogonadism in middle-aged men is relevant for improving their quality of life and managing cardiovascular risk factors, thereby increasing the effectiveness of primary prevention of cardiovascular morbidity and mortality. When age-related hypogonadism is diagnosed, optimal management strategy should be selected. The identified cardiovascular risk factors should be modified using a more aggressive approach.

Keywords: age-related hypogonadism; erectile dysfunction; cardiovascular risk factors; obesity; metabolic syndrome; depression.

For citation: Lebedeva N.B., Gofman V.V., Melnikova V.A., Dymova O.I., Ustyuzhanina O.F. The prevalence of age-related hypogonadism in employed middle-aged men and its relationship with cardiovascular risk factors. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(2):130–136. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-130-136>

For correspondence: Nataliya B. Lebedeva — MD, PhD, senior researcher; e-mail: lebenb@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Lebedeva N.B., <https://orcid.org/0000-0003-2769-3807>

Gofman V.V., <https://orcid.org/0000-0003-3680-7415>

Melnikova V.A., <https://orcid.org/0000-0002-9296-1452>

Dymova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-1658-5168>
Ustyuzhanina O.F., <https://orcid.org/0000-0002-8352-5990>

Received 13.11.19
Accepted 24.12.19

В последние годы отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, что приводит к увеличению распространенности возрастных заболеваний, в том числе возрастного гипогонадизма (ВГ), интерес к которому среди кардиологов связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов мужского пола [1].

Под ВГ в настоящее время понимают клинко-биохимический синдром у мужчин среднего возраста с нормальным пубертатным развитием, связанный со снижением уровня тестостерона, пограничным уровнем которого является 12 нмоль/л, а при уровне общего тестостерона (ОТС) меньше 8 нмоль/л решается вопрос о необходимости гормонозаместительной терапии препаратами тестостерона [2–4]. Клинические критерии ВГ на сегодняшний день остаются противоречивыми, поскольку его проявления неспецифичны и могут встречаться и при нормальном уровне андрогенов [3]. В настоящее время наличие собственно андрогенного дефицита у мужчин среднего возраста без клинических проявлений трактуется как биохимический (или субклинический) ВГ [5]. Распространенность ВГ у мужчин 40–70 лет составляет 30–40%, а биохимического ВГ — 23–38% [5–8]. Среди мужчин с некоторыми соматическими заболеваниями, такими как ожирение, остеопороз или ССЗ, частота встречаемости андрогенного дефицита может быть значительно выше [9, 10]. ВГ, по мнению многих авторов, рассматривается или как маркер, или как фактор риска ССЗ [8, 11, 12]. В частности, эректильная дисфункция (ЭД), являющаяся основным симптомом ВГ, часто встречается у мужчин с ССЗ и считается маркером данной патологии. Полагается, что это обусловлено общим патогенетическим механизмом — эндотелиальной дисфункцией [12, 13]. ЭД — не единственное клиническое проявление ВГ, которое связано с ССЗ. Нарушения липидного и углеводного обменов, такие как повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, снижение липопротеидов высокой плотности, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа, свойственные ВГ, являются самостоятельными факторами риска ССЗ [1, 2, 11, 14]. ВГ достаточно часто сопровождается висцеральным ожирением, которое способствует развитию инсулинорезистентности и значительно повышает риск ССЗ [2, 8, 11, 14]. ВГ ассоциируется с артериальной гипертензией, которая является одним из наиболее значимых факторов риска ССЗ и вносит наибольший вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1, 2, 14]. В целом ВГ свойственны все компоненты метаболического синдрома (МС), который рядом авторов рассматривается

как проявление ВГ и также является независимым фактором риска ССЗ [1]. Депрессия — еще одна патология, связанная с ВГ, которая также увеличивает риск развития ССЗ и отягощает их течение [1, 2, 11, 14].

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение распространенности ВГ и его связи с имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска у здоровых работающих мужчин среднего возраста.

Материал и методы

Настоящее исследование проводили на базе поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области». В соответствии с принципами Хельсинской декларации, протокол исследования и форма информированного согласия, которую подписывали все пациенты при включении в исследование, были одобрены Локальным этическим комитетом. В исследование включали мужчин в возрасте 44–55 лет, проходивших плановую диспансеризацию. Была сформирована общая группа из 109 мужчин среднего возраста $46,36 \pm 2,04$ года. Исключали пациентов с психическими, хроническими соматическими, эндокринными заболеваниями, в том числе заболеваниями яичек, гипоталамо-гипофизарной системы.

В рамках ежегодной диспансеризации были проведены следующие исследования: электрокардиография (на электрокардиографе CARDIOVIT AT-1), флюорография (на рентгеновском диагностическом комплексе КРД — «ОКО»), общий анализ крови (на гематологическом анализаторе Mindray), общий анализ мочи с определением белка посредством набора «ЮНИ-ТЕСТ-БМ», определение липидограммы и уровня сахара в крови (на автоматическом биохимическом анализаторе АВХ Pentra). Также все пациенты были осмотрены неврологом, оториноларингологом, офтальмологом, хирургом, стоматологом, психиатром, терапевтом. Фиксировались антропометрические данные: рост, вес, окружность талии. Был рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (m^2), с последующей оценкой по классификации ВОЗ [1]. Проведена стратификация риска ССЗ, по необходимости даны рекомендации по изменению образа жизни, питанию и, при наличии медицинских показаний, назначена лекарственная терапия.

Дополнительно мужчинам, включенным в исследование, определяли уровень общего тестостерона (ОТС) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis Twin Plus методом иммуноферментного анализа. При выявлении снижения ОТС менее 12,1 нмоль/мл результат подтверждали повторным исследованием. Уровень свободного тестостерона (СТС) опреде-

ляли расчетным методом при помощи калькулятора «расчета СТС» (<http://www.csm4you.ru/kalkuljatory/>). Для этого дополнительно определяли уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а уровень альбумина считали равным 4,3 г/дл. Также на анализаторе Evolis Twin Plus методом иммуноферментного анализа с целью дифференциальной диагностики определяли сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Лабораторными критериями ВГ считали стойкое снижение ОТС ниже 12,1 нмоль/мл или СТС ниже 0,243 нмоль/л [5, 14].

Кроме дополнительных лабораторных исследований, включенные пациенты проходили анкетирование посредством нескольких опросников. Для выявления симптоматики ВГ использовали опросник возрастных симптомов мужчин (Aging Male's Symptoms — AMS) [2, 5, 15]. Наличие и выраженность симптомов ВГ определяли по количеству баллов: 17–26 баллов — симптомы не выражены, 27–36 — симптомы слабо выражены, 37–49 — симптомы средней выраженности и ≥ 50 — симптомы резко выражены. Для выявления и определения степени выраженности ЭД применяли опросник МИЭФ-5, согласно которому 21–25 баллов указывает на отсутствие симптомов ЭД, 16–20 баллов соответствуют легкой ЭД, 11–15 — умеренной, 5–10 — тяжелой ЭД [11]. Наличие ЭД или балл по AMS 27 и выше при выявлении снижения ОТС также расценивали как наличие клинических проявлений ВГ. Для выявления депрессии и степени ее выраженности использовали опросник Бека, согласно которому симптомы депрессии определялись при наличии 10 баллов и более.

Симптомы без лабораторно подтвержденного снижения ОТС или СТС расценивали как проявления общесоматической патологии [8, 14, 15].

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, для установления окончательного диагноза ВГ были осмотрены урологом. При наличии лабораторных критериев ВГ в сочетании с ассоциированными с ними клиническими симптомами диагностировался ВГ, а при отсутствии клинических симптомов устанавливалась субклиническая (биохимическая) форма ВГ [5, 14].

Для анализа полученных данных исследуемых мужчин разделили на две группы: группу I составили 63 мужчины с нормальным уровнем тестостерона, среднего возраста $46,43 \pm 1,7$ года и группу II составили 46 мужчин с низким уровнем тестостерона, среднего возраста $46,26 \pm 2,44$ года. Группа II подразделялась на подгруппу 1, в которую вошли 35 мужчин с ВГ, и подгруппу 2 — 11 мужчин с субклиническим (биохимическим) ВГ.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи персонального компьютера посредством программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25, Microsoft Office Excel 2016.

Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Далее, в случае нор-

мального распределения, при сравнениях количественных признаков двух независимых групп применяли *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. При сравнении трех и более независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при выявлении статистически значимых различий сравнивали группы попарно, используя критерий Шеффе. Если данные не подчинялись нормальному распределению, то для сравнения количественных признаков 2 независимых групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, а 3 и более независимых групп — использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса и, при выявлении статистически значимых различий, для попарного сравнения применяли критерий Манна–Уитни. Сравнение по качественному признаку в двух независимых группах проводили при помощи таблиц сопряженности. В четырехпольные таблицы применяли точный критерий Фишера, а в многопольные таблицы — отношение правдоподобия. В обоих случаях в последующем определяли силу связи между признаками посредством критерия V Крамера. Интерпретацию значения критерия проводили согласно рекомендациям Rea & Parker. Критический уровень значимости приняли $p = 0,05$. Количественные признаки представлены в виде среднего значения показателя для каждой группы с указанием стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты

Лабораторные критерии ВГ были выявлены у 46 (42,2%) мужчин, из них 34 (31,2%) случая совместного снижения ниже пороговых значений уровней как ОТС, так и СТС, 12 (11,0%) случаев изолированного снижения ОТС. Изолированного снижения СТС выявлено не было (рис. 1).

Клинические проявления, которые могут быть обусловлены ВГ, в виде ЭД и/или выявленных по опроснику AMS обнаруживались чаще, чем снижение тестостерона, — у 60 (55,0%) мужчин. После совокупной оценки лабораторных и клинических признаков ВГ с клиническими проявлениями был верифицирован у 35 (32,1%), субклинический ВГ — у 11 (10,1%), а у 63 (57,8%) мужчин ВГ отсутствовал (рис. 2).

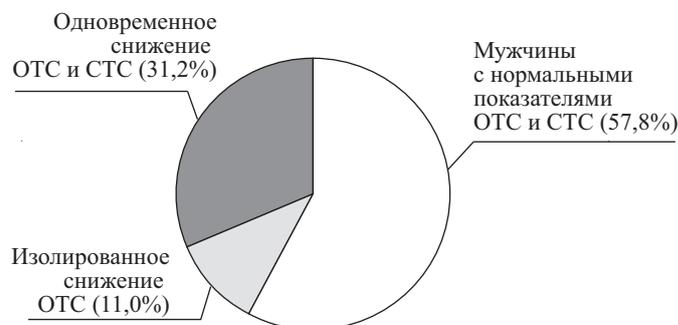


Рис. 1. Распространенность случаев снижения уровня тестостерона в общей группе

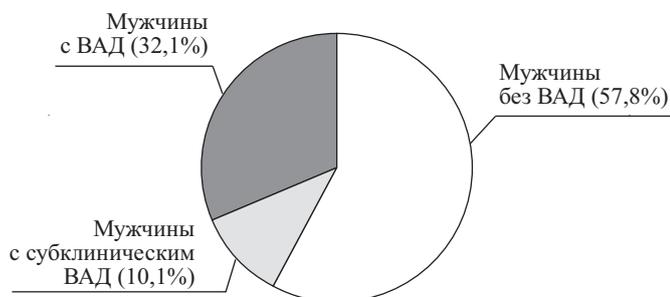


Рис. 2. Распределение исследуемых мужчин в зависимости от наличия возрастного андрогенного дефицита

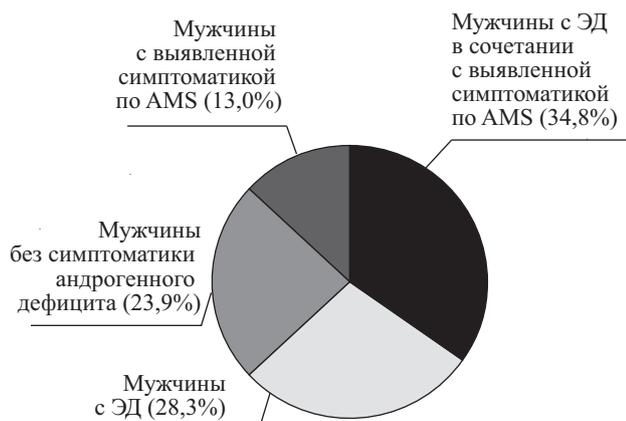


Рис. 3. Частота встречаемости клинических проявлений возрастного андрогенного дефицита в группе II

При анализе средних уровней половых и гонадотропных гормонов в зависимости от наличия ВГ и его вида были отмечены межгрупповые различия в средних уровнях ОТС и СТС ($p < 0,05$) и отсутствие раз-

личий при сравнении среднего уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов ($p > 0,05$). Дальнейшее попарное сравнение средних уровней ОТС и СТС в подгруппах показало, что наличие клинических проявлений ВГ ассоциируется с наиболее низкими средними значениями как ОТС, так и СТС (табл. 1).

Результаты анкетирования по опроснику AMS в зависимости от наличия ВГ представлены в табл. 2. В группе I большинство составили мужчины с отсутствием клинических симптомов или же преобладали случаи наличия симптомов слабой и средней выраженности. В группе II симптомы выявлялись более чем у половины обследованных, частота случаев с наличием симптомов ВГ различной выраженности была значительно выше и чаще выявлялись случаи резко выраженной симптоматики. При оценке связи между степенью выраженности клинических проявлений ВГ и наличием сниженного тестостерона была выявлена значимая связь средней силы (критерий V Крамера 0,301; $p < 0,05$).

Распространенность ЭД и ее распределение по степени выраженности отражены в табл. 3. Средний балл по опроснику МИЭФ-5 в группе II оказался значимо меньше, чем в группе I. У подавляющего большинства мужчин из группы I симптоматика ЭД отсутствовала, а если и выявлялась, то только легкой степени. В группе II у большинства мужчин определялись признаки ЭД, в том числе и умеренные. Значительно выраженной ЭД в группах выявлено не было. Оценка связи между выраженностью ЭД и наличием сниженного тестостерона показала связь средней силы (критерий V Крамера 0,352; $p < 0,05$).

Таблица 1

Средние уровни половых и гонадотропных гормонов в сравниваемых группах

Показатели	Группа I, n = 63	Группа II		p
		подгруппа 1, n = 35	подгруппа 2, n = 11	
Общий тестостерон, нмоль/л	22,95 ± 9,40	7,78 ± 2,49	10,15 ± 1,32	$p_{\text{общ}} = 0,000$ $p_{0-1} = 0,000$ $p_{0-2} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,004$
Свободный тестостерон, нмоль/л	0,520 ± 0,243	0,180 ± 0,049	0,261 ± 0,047	$p_{\text{общ}} = 0,000$ $p_{0-1} = 0,000$ $p_{0-2} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,000$
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	4,224 ± 1,347	4,683 ± 1,545	3,855 ± 1,077	$p_{\text{общ}} = 0,211$
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	4,338 ± 1,329	4,289 ± 1,520	4,436 ± 1,737	$p_{\text{общ}} = 0,930$

Таблица 2

Результаты анкетирования по опроснику AMS

Показатели	Группа I (n = 63)	Группа II (n = 46)	p
Средний балл AMS	23,8 ± 8,6	30,7 ± 10,4	0,000
17–26 баллов, n (%)	48 (76,2)	24 (52,2)	0,013
27–36 баллов, n (%)	7 (11,1)	9 (19,6)	
37–49 баллов, n (%)	8 (12,7)	9 (19,6)	
≥ 50 баллов, n (%)	0	4 (8,7)	

Таблица 3

Результаты анкетирования по опроснику МИЭФ-5

Показатели	Группа I (n = 63)	Группа II (n = 46)	p
Средний балл МИЭФ-5	21,5 ± 1,9	19,8 ± 2,4	0,012
21–25 баллов, n (%)	45 (71,4)	17 (37,0)	0,001
16–20 баллов, n (%)	18 (28,6)	28 (60,9)	
11–15 баллов, n (%)	0	1 (2,2)	
5–10 баллов, n (%)	0	0	

Таблица 4

Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска

Показатели	Группа I (n = 63)	Группа II (n = 46)		p
		подгруппа 1 (n = 35)	подгруппа 2 (n = 11)	
Дислипидемия, n (%)	50 (79,4)	32 (91,4)	8 (72,7)	0,444 $p = 0,187$ $p_{0-1} = 0,159$ $p_{0-2} = 0,694$ $p_{1-2} = 0,138$
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (54,0)	25 (71,4)	3 (27,3)	0,558 $p = 0,026$ $p_{0-1} = 0,131$ $p_{0-2} = 0,190$ $p_{1-2} = 0,014$
Ожирение, n (%)	20 (31,7)	26 (74,3)	1 (9,1)	0,006 $p = 0,000$ $p_{0-1} = 0,000$ $p_{0-2} = 0,163$ $p_{1-2} = 0,000$
Метаболический синдром, n (%)	16 (25,4)	25 (71,4)	1 (9,1)	0,001 $p = 0,000$ $p_{0-1} = 0,000$ $p_{0-2} = 0,438$ $p_{1-2} = 0,000$
Депрессия, n (%)	8 (12,7)	14 (40,0)	6 (54,5)	0,000 $p = 0,001$ $p_{0-1} = 0,005$ $p_{0-2} = 0,004$ $p_{1-2} = 0,494$

Таким образом, в группе II преобладали пациенты с наличием клинических симптомов, чаще всего встречалось сочетание ЭД с выявленной симптоматикой по опроснику AMS. Мужчины с изолированной ЭД или с изолированной симптоматикой по AMS встречались реже, с преобладанием случаев с ЭД. Также среди мужчин данной группы были случаи бессимптомного снижения тестостерона (рис. 3).

Далее для изучения связи ВГ с риском ССЗ был проведен анализ наличия и частоты встречаемости факторов риска ССЗ в группах I и II.

Выявлено отсутствие межгрупповых различий в случае дислипидемии и АГ, однако распространенность ожирения, МС и депрессии в группе II оказалась значительно выше (табл. 4). Кроме того, АГ, ожирение и МС существенно чаще выявлялись при клинически выраженном ВГ по сравнению с биохимическим, а частота случаев депрессии не зависела от степени андрогенодефицита. Оценка силы взаимосвязи между наличием ВГ и ожирением, ВГ и МС, ВГ и депрессией выявила связь средней силы (критерий V Крамера 0,269, $p = 0,005$; 0,316, $p = 0,001$ и 0,348, $p = 0,0001$ соответственно).

Оказалось, что депрессия в группе ВГ не только наиболее распространена и демонстрирует наибольшую силу взаимосвязи, она еще и более выражена в этой группе — 15,2% против 0,0% случаев выраженной депрессии в группах сравнения вне зависимости от выраженности андрогенного дефицита ($p = 0,000$). Оценка

силы взаимосвязи между ВГ и выраженностью депрессии показала наличие относительно сильной связи (коэффициент V Крамера составил 0,518, $p = 0,000$).

Обсуждение

В исследовании Hypogonadism in Males Study (НМ), выполненном под руководством Т. Mulligan и соавт., 38% респондентов старше 45 лет отвечали основному критерию ВГ — снижению концентрации ОТ [7]; в то время как работа F. Wu и соавт. показала, что показатель распространенности ВГ у мужчин в возрасте 40–79 лет составляет 2,1%. Такой низкий эпидемиологический показатель был обусловлен тем, что критерием постановки диагноза в данном случае служил не только уровень общего тестостерона, но и наличие клинических проявлений гипогонадизма. По последним данным, у мужчин в возрасте 40–70 лет ВГ встречается в 30–40% случаев и сопровождается клиническими проявлениями разной степени выраженности. Таким образом, частота выявления ВГ среди относительно здоровых мужчин среднего возраста в нашем исследовании достаточно высока, при этом она соответствует литературным данным [5, 8]. Следовательно, проблема диагностики и лечения ВГ является весьма актуальной для мужчин среднего возраста в целом.

В настоящем исследовании показано, что у мужчин с ВГ средние уровни половых гормонов значительно ниже, чем у мужчин без ВГ, при этом важно, что даже при отсутствии клинических признаков ВГ у значи-

тельного количества обследованных выявляются низкие уровни тестостерона, так называемый субклинический или биохимический ВГ [5, 14]. Полученные результаты обуславливают необходимость активного выявления ВГ у мужчин среднего возраста даже при отсутствии клинической симптоматики. Вместе с тем более низкие средние показатели уровней тестостерона в группе с клинически выраженным ВГ, чем при субклиническом ВГ, указывают на взаимосвязь между клинической выраженностью ВГ и уровнем половых гормонов.

Изучено, что этиопатогенез ВГ включает в себя механизмы развития как первичного, так и вторичного гипогонадизма [5, 16]. Отсутствие значимых различий в исследуемых группах по уровню гонадотропных гормонов подтверждает смешанный тип этиопатогенеза ВГ. Кроме того, отсутствию межгрупповых различий в средних уровнях гонадотропинов могут способствовать случаи компенсированного андрогенодефицита в группе без ВГ, когда нормальные показатели половых гормонов поддерживаются за счет высоких показателей гонадотропных.

Диагностика ВГ основана на исследовании уровня тестостерона. Клинические проявления ВГ разнообразны и не отличаются специфичностью [2, 14, 16]. Было показано, что мужчины с пониженным уровнем андрогенов имеют низкий показатель работоспособности и зачастую испытывают психологический дискомфорт [3].

На сегодняшний день отсутствует универсальный опросник для оценки симптомов ВГ, который характеризовался бы максимальной чувствительностью и специфичностью. Наиболее широко использующийся в настоящее время метод выявления клинических проявлений ВГ — опросник AMS — обладает невысокими чувствительностью и специфичностью, 50–54% и 40–41,2% соответственно [5, 8, 15]. Тем не менее результаты проведенного исследования показали, что в 63% случаев клинически выраженного ВГ опросник оказался эффективным, а наблюдаемая взаимосвязь средней силы между степенью выраженности симптоматики и наличием ВГ оказалась достоверной.

Одним из наиболее специфичных симптомов ВГ является ЭД [11, 14, 15]. В настоящем исследовании в ряде случаев ВГ клинически проявлялся только ЭД, выявленная при помощи опросника МИЭФ-5, а частота ЭД в группе с ВГ была существенно выше, что свидетельствует о существенном вкладе снижения тестостерона в ее развитие. Вместе с тем выявление случаев ЭД в обеих исследуемых группах говорит о наличии других причин ЭД, помимо андрогенного дефицита. Известно, что наличие заболеваний психогенной, нейрогенной, сосудистой, эндокринной природы или прием некоторых лекарственных препаратов также могут стать причиной развития ЭД, что объясняет ее распространенность среди мужчин, не страдающих ВГ [11–13]. Тот факт, что ЭД в настоящее время рассма-

тривается как маркер мультифокального, в том числе и коронарного атеросклероза, позволяет предположить наличие общих патогенетических механизмов ее формирования, в частности эндотелиальной дисфункции, которая может иметь место и при ВГ.

Таким образом, согласно данным литературы и полученным результатам, ЭД и другие клинические симптомы, свойственные ВГ, выявляются и без наличия снижения уровня тестостерона и, следовательно, не могут самостоятельно использоваться для диагностики ВГ. С другой стороны, достаточно высокая частота встречаемости субклинического ВГ (10,1%) в исследуемой группе и по данным других работ не позволяет рекомендовать опросники даже для скрининга ВГ.

В настоящем исследовании у пациентов группы II признаки ВГ в преобладающем большинстве случаев были слабовыраженными или средневыраженными. Этим можно объяснить отсутствие межгрупповых различий в средних уровнях показателей липидограммы, которые, по литературным данным, подвержены влиянию ВГ [2, 8, 11, 14]. Также в настоящем исследовании не было получено подтверждения данным литературы о повышенной распространенности дислипидемии и АГ у мужчин с ВГ [8, 11, 16]. В то же время депрессия, ожирение, МС, относящиеся к основным факторам сердечно-сосудистого риска [1, 16], существенно чаще встречались в группе ВГ и были связаны с его наличием, что позволяет сделать вывод о более высоком риске ССЗ у мужчин с ВГ.

Выявленные взаимосвязи ВГ с рядом факторов риска ССЗ могут свидетельствовать об их возможном потенцировании друг друга и формировании так называемого «порочного круга», что требует более активного выявления ВГ при их наличии, а также более жесткого контроля этих факторов у мужчин с андрогенодефицитом.

Вывод

Актуальность ранней диагностики и коррекции ВГ у работающих мужчин среднего возраста обуславливается не только улучшением их качества жизни, повышением их трудоспособности, но и возможностью повлиять на факторы риска и течение ССЗ и тем самым уменьшить заболеваемость и смертность в этой когорте пациентов [17–19]. Поэтому целесообразным является своевременная скрининг-диагностика дефицита тестостерона, основанная на определении ОТС, особенно при наличии ЭД, ожирения, МС и депрессии. При выявлении ВГ необходимо решать вопрос о его медикаментозной коррекции, четко следуя показаниям и противопоказаниям к гормонозаместительной терапии, и более агрессивно подходить к модификации выявленных факторов риска ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Национальное руководство*. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Hirokawa K., Taniguchi T., Fujii Y., Takaki J., Tsutsumi A. Job demands as a potential modifier of the association between testosterone deficiency and andropause symptoms in Japanese middle-aged workers: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2012;73(3):225–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.07.006.
4. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H., Hellstrom W., Gooren L. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;159(5):507–14. DOI: 10.1530/EJE-08-0601.
5. Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Ашанина Е.Н., Игловиков Н.Ю., Кукушкин А.В., Кушниренко Н.П. и др. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;4:80–5.
6. Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M. et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(5):1508–16. DOI: 10.1210/jc.2011-2513.
7. Mulligan T., Frick M., Zuraw Q., Stemhagen A., McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(7):762–69.
8. Кучмин А.Н., Евсюков К.Б., Казаченко А.А., Пахомова И.Г., Милованова Г.А. Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;3:218–22.
9. Кравченко А.Я., Провоторов В.М. Клинический эффект тестостерона при стабильной стенокардии у мужчин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(1):37–41.
10. Каратаева О.В., Панова Е.И., Жданкина Н.В., Морозова Е.П. Качество жизни мужчин молодого возраста с абдоминальным ожирением в зависимости от андрогенного дефицита. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(6):49–52.
11. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015;1:95–101.
12. Петрова Е.В., Шутов А.М. Эректильная дисфункция и тревожно-депрессивное расстройство при артериальной гипертензии: патогенетические связи и подходы к лечению. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;5(14):11–8.
13. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Долаберидзе Д.З., Полупанова Ю.С. Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;4(3):101–12.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):78–80. DOI: 10.14341/probl201662678-80.
15. Франк М.А., Борзунов И.В., Гомжин А.И., Мурзин М.О. *Возрастной андрогенный дефицит: клиника, диагностика, лечение и мониторинг*. Екатеринбург: Издательство УГМУ; 2016.
16. Финагина Е.А., Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Шеховцов С.Ю., Абдуллаев М.И., Борисенко Г.Г. и др. Возрастной андрогенный дефицит. Современное состояние проблемы. *Урология*. 2017;5:111–4.
17. Гусова З.Р., Ибишев Х.С., Дзантиева Е.О., Коган М.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: лечить. Не лечить, кому лечить? *Вестник урологии*. 2016;1:72–85.
18. Зайцев Д.Н., Говорин А.В. Возрастной андрогенодефицит патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;3:113–8.
19. Шустов С.Б., Кищышин В.П., Фролов Д.С., Макарова А.В. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(1):28–33.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A. et al. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national recommendations. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018;23(6):7–122. (in Russian)
2. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A. *Endokrinologiya. National leadership. Brief Edition*. M.: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
3. Hirokawa K., Taniguchi T., Fujii Y., Takaki J., Tsutsumi A. Job demands as a potential modifier of the association between testosterone deficiency and andropause symptoms in Japanese middle-aged workers: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2012;73(3):225–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.07.006.
4. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H., Hellstrom W., Gooren L. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;159(5):507–14. DOI: 10.1530/EJE-08-0601
5. Shestaev A.Yu., Protoshchak V.V., Ashanina E.N., Iglovikov N.Yu., Kukushkin A.V., Kushnirenko N.P. et al. The current understanding of age-related androgen deficiency. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2016;4:80–5. (in Russian)
6. Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M. et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(5):1508–16. DOI: 10.1210/jc.2011-2513.
7. Mulligan T., Frick M., Zuraw Q., Stemhagen A., McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(7):762–9.
8. Kuchmin A.N., Evsyukov K.B., Kazachenko A.A., Pakhomova I.G., Milovanova G.A. Age-related androgen deficiency in the practice of a cardiologist. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2017;3:218–22. (in Russian)
9. Kravchenko A.Ya., Provotorov V.M. The clinical effect of testosterone with stable angina in men. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009;5(1):37–41. (in Russian)
10. Karataeva O. V., Panova E. I., Zhdankina N. V., Morozova E.P. Quality of life for young men with abdominal obesity depending on androgen deficiency. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;35(6):49–52. (in Russian)
11. Pashkova E.Yu., Rozhdestvenskaya O.A. Age-related androgen deficiency in men: etiology, clinic, diagnosis, treatment. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2015;1:95–101. (in Russian)
12. Petrova E.V., Shutov A.M. Erectile dysfunction and anxiety-depressive disorder in arterial hypertension: pathogenetic relationships and treatment approaches. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*. 2017;5(14):11–8. (in Russian)
13. Vertkin A.L., Pushkar' D.Yu., Dolaberidze D.Z., Polupanova Yu.S. Modern ideas about erectile dysfunction and new methods of its treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018;4(3):101–2. (in Russian)
14. Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78–80. (in Russian)
15. Frank M.A., Borzunov I.V., Gomzhin A.I., Murzin M.O. *Age-related androgen deficiency: clinic, diagnosis, treatment and monitoring*. Ekaterinburg: Izdatel'stvo UGMU; 2016. (in Russian)
16. Finagina E.A., Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Shekhovtsov S.Yu., Abdullaev M.I., Borisenko G.G. et al. Age-related androgen deficiency. The current state of the problem. *Urologiya*. 2017;5:111–4. (in Russian)
17. Gusova Z.R., Ibishev Kh.S., Dzantieva E.O., Kogan M.I. Age-related androgen deficiency in men: treat. Do not treat, whom to treat? *Vestnik urologii*. 2016;1:72–85. (in Russian)
18. Zaytsev D.N., Govorin A.V. Age-related androgen deficiency pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2016;3:113–8. (in Russian)
19. Shustov S.B., Kitsyshin V.P., Frolov D.S., Makarova A.V. The effect of age-related androgen deficiency on the course of coronary heart disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2017;9(1):28–33 (in Russian)

Авезов С.А., Азимова С.М., Абдуллоев М.Х.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан» АМН МЗ и СЗН РТ, 734063, Душанбе, Таджикистан

Цель. Изучение частоты развития, особенности течения, выживаемости, продолжительности жизни и уточнение провоцирующих факторов развития острой печеночной недостаточности, возникшей на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН), у больных циррозом печени (ЦП). **Материал и методы.** Под наблюдением находились 310 больных ЦП. Больные были разделены на три группы: 1-я — больные компенсированным ЦП (КЦП); 2-я — больные декомпенсированным ЦП, но без органной недостаточности (ДЦП); 3-я — больные ЦП с ОХПН. ОХПН диагностирована на основании критериев Европейской ассоциации по изучению печени. **Результаты.** Из 310 больных ЦП у 48 были зарегистрированы клинико-биохимические признаки ОХПН. 28-дневная смертность наблюдалась у 4,8% больных ДЦП и у 42% больных ЦП с ОХПН. 90-дневная смертность больных ЦП с ОХПН составила 50% против 11,6% у больных ДЦП без ОХПН. Средняя продолжительность жизни больных ЦП с ОХПН составила $136,65 \pm 18,96$ дня. Прогностическими факторами выживаемости больных ЦП с ОХПН являются количество органной недостаточности, показатели CLIF-SOFA и модели терминальной стадии болезни печени, критерии Чайлда-Пью, степень печеночной энцефалопатии, лейкоцитоз, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия и повышение МНО. **Заключение.** ОХПН является часто встречающимся синдромом у больных ЦП и развивается на фоне стабильного компенсированного или декомпенсированного ЦП. Наиболее распространенным провоцирующим фактором развития ОХПН является инфекция, которая вызывает острую декомпенсацию с развитием полиорганной недостаточности и высокой частотой краткосрочной смертности. 28-дневная смертность больных ЦП с ОХПН в 8,7 раз больше, чем смертность больных декомпенсированным ЦП без ОХПН.

Ключевые слова: цирроз печени; острая печеночная недостаточность на фоне хронической; продолжительность жизни; выживаемость.

Для цитирования: Авезов С.А., Азимова С.М., Абдуллоев М.Х. Особенности течения и выживаемость больных циррозом печени с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической печеночной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):137–141. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141>

Для корреспонденции: Авезов Сайфулло Абдуллоевич — д-р мед. наук; e-mail: saifullo_avezov@rambler.ru

Avezov S.A., Azimova S.M., Abdulloev M.H.

THE COURSE AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND ACUTE LIVER FAILURE ON THE BACKGROUND OF CHRONIC

Institute of Gastroenterology, 734063, Dushanbe, Tajikistan

Aims. We comparative investigated the frequency, precipitating factors, lifetimes and predictive factors of survival in patients with liver cirrhosis (LC) and acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Material and methods.** We collected data from 310 hospitalized patients with LC. Patients divided into groups: 1 — patients with compensation of LC; 2 — patients with decompensation of LC, but without organ failure (OF) and 3 — patients with ACLF. Diagnostic criteria for ACLF based on consensus recommendations of EASL. Survival was assessed according to the Kaplan-Meier method. **Results.** 48 patients with LC reported clinical signs of ACLF. 28-day mortality was in 4,8% of patients without ACLF and in 42,0% of patients with ACLF. 90-day mortality of patients with ACLF was 50% versus 11,6% in patients without ACLF. 6-month survival rate of patients with the development of acute decompensation with organ failure was only 33,3%. The lifetimes of patients with ACLF was only $136,65 \pm 18,96$ days. The predictive factors of survival of patients with LC and ACLF are: the number of organ failure, indicators of CLIF-SOFA and MELD, Child-Pugh score, degree of hepatic encephalopathy, leukocytosis, hyperbilirubinemia, hypercreatininemia and increased INR. **Conclusion.** The prevalence of ACLF in patients with LC is 15,5% and develops against a background of stable compensated or decompensated CP. The frequent trigger of ACLF is infection, which causes acute decompensation with the development of multiple organ failure and a high incidence of short-term mortality. The 28-day mortality rate in patients with ACLF was 8.7 times greater than the mortality rate in patients with decompensated LC without ACLF.

Key words: liver cirrhosis; acute-on-chronic liver failure; lifetimes; survival.

For citation: Avezov S.A., Azimova S.M., Abdulloev M.H. The course and survival of patients with liver cirrhosis and acute liver failure on the background of chronic. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):137–141. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141>

For correspondence: Avezov Sayfullo — MD, PhD; e-mail: saifullo_avezov@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Avezov S., <https://orcid.org/0000-0002-6619-5168>

У одних больных циррозом печени (ЦП) острая декомпенсация может развиваться при отсутствии какой-либо органной недостаточности, а у других — с органной недостаточностью. У больных с острым эпизодом декомпенсации цирроза печени (асцит, печеночная энцефалопатия, желудочно-кишечное кровотечение, бактериальная инфекция или любая их комбинация) с недостаточностью по меньшей мере одного органа и высокой частотой краткосрочной смертности применяется термин «острая печеночная недостаточность, развивающаяся на фоне хронической печеночной недостаточности» (ОХПН) [1, 2].

Важные особенности этого синдрома, такие как распространенность, провоцирующие факторы, естественное течение, патогенетические механизмы, остаются малоизвестными. В рамках Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) было проведено большое проспективное обсервационное исследование под названием Консорциум EASL-CLIF (CLIF — Chronic Liver Failure) [3]. Консорциум установил достоверные диагностические критерии ОХПН. Эти диагностические критерии позволяют четко дифференцировать ОХПН от обычной острой декомпенсации, так как краткосрочная смертность больных циррозом печени с ОХПН в несколько раз больше, чем смертность больных с только острым эпизодом декомпенсации [1, 4–6]. Диагностика ОХПН имеет большое клиническое значение, поскольку позволит раннее выявление больных с высоким риском развития недостаточности органов-мишеней и назначение конкретного и/или интенсивного лечения.

Цель настоящего исследования — изучение частоты развития, особенностей течения, выживаемости, продолжительности жизни и уточнение провоцирующих факторов развития ОХПН у больных ЦП.

Материал и методы

Под наблюдением находились 310 больных ЦП, госпитализированных в клинику Института гастроэнтерологии в 2016–2017 гг. ЦП диагностирован на основании совокупности клинических, лабораторных, сонографических и эндоскопических показателей. По-

казатели всех больных зарегистрированы при физикальном осмотре и по данным истории болезни. Клинико-биохимические показатели были получены в первый день поступления больного в стационар. Тщательно собирали анамнез с целью выявления провоцирующего фактора. Больные были разделены на три группы: 1-я — больные компенсированным ЦП (КЦП); 2-я — больные декомпенсированным ЦП, но без органной недостаточности (ДЦП); 3-я — больные ЦП с ОХПН. Наблюдение больных продолжалось не менее 90 дней. При развитии органной недостаточности больные первой или второй групп переводились в третью. Информация о смерти больного в течение 28 или 90 дней наблюдения и причинах смерти была собрана для всех больных.

Для диагностики органной недостаточности была использована шкала CLIF-SOFA (табл. 1), состоящая из 6 компонентов (функция печени, почек, головного мозга, коагуляции, циркуляции и легких) [1, 7].

Статистическую обработку материала проводили стандартными методами вариационной статистики с помощью статистических пакетов программы Microsoft Excel 7 и STATISTICA v 13.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение величины, m — ее стандартная ошибка. Для оценки достоверности различий между значениями использовали t -критерий Стьюдента. Корреляционная зависимость была оценена методом Спирмена. Statistical calculations were performed using SPSS Version 10.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, USA). Выживаемость больных анализировали с помощью метода Каплана–Мейера.

Острая декомпенсация цирроза печени определена как острое развитие значительного асцита, печеночной энцефалопатии, желудочно-кишечного кровотечения, бактериальной инфекции или любой их комбинации [3]. Органная недостаточность диагностирована следующим образом: печеночная недостаточность при уровне сывороточного билирубина $\geq 205,2$ ммоль/л, почечная недостаточность при уровне сывороточного креатинина ≥ 176 ммоль/л или использовании замещающей почечной терапии, мозговая недостаточность при наличии печеночной энцефалопатии III или

Таблица 1

Шкала CLIF-SOFA

Орган	0	1	2	3	4
Печень (билирубин, мг/дл)	< 1,2	$\geq 1,2$ до $\leq 2,0$	$\geq 2,0$ до < 6,0	$\geq 6,0$ до < 12,0	$\geq 12,0$
Почки (креатинин, мг/дл)	< 1,2	$\geq 1,2$ до < 2,0	$\geq 2,0$ до < 3,5	$\geq 3,5$ до < 5,0	$\geq 5,0$
Головной мозг (ПЭ, степень)	нет	I	II	III	IV
Свертываемость (МНО)	< 1,1	$\geq 1,1$ до < 1,25	$\geq 1,25$ до < 1,5	$\geq 1,5$ до < 2,5	$\geq 2,5$ или тромбоциты $\leq 20 \times 10^9/L$
Кровообращение (среднее АД)	≥ 70	< 70	$D \leq 5$ или T	$D > 5$ или $A \leq 0,1$ или $HA \leq 0,1$	$D > 15$ или $A > 0,1$ или $HA > 0,1$
SpO_2/FiO_2	> 512	> 357 до ≤ 512	>214 до ≤ 357	>89 до ≤ 214	≤ 89

Примечание: ПЭ — печеночная энцефалопатия; МНО — международное нормализованное отношение; Д — допамин; А — адреналин; HA — норадреналин (доза в мг/кг в минуту); SpO_2 — сатурация кислорода; FiO_2 — доля кислорода во вдыхаемом воздухе. Текст жирным шрифтом указывает диагностические критерии недостаточности органа.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных ЦП

Характеристика	КЦП n = 16	ДЦП n = 146	ОХПН n = 48
Возраст, годы	43,19 ± 3,02	48,36 ± 1,12	45,56 ± 1,92
Мужчины, %	9 (56,2%)	94 (64,4%)	30 (62,5%)
Женщины, %	7 (43,8%)	52 (35,6%)	18 (37,5%)
Этиология ЦП:			
HBV	10 (62,5%)	95 (65,1%)	27 (56,2%)
HBV+HDV	5	49	12
HBV+ HCV	–	4	1
HCV	4 (25%)	31 (21,2%)	10 (20,1%)
Этанол	1 (6,2%)	9 (6,1%)	6 (10,4%)
ПБЦ	–	2	–
Неустановленная	1	7	4
Предшествующая декомпенсация	–	51 (34,9%)	18 (37,5%)
Асцит	–	112 (76,7%)	16 (33,3%)

Примечание. HBV — вирус гепатита В; HDV — вирус гепатита D; HCV — вирус гепатита С; ПБЦ — первичный билиарный цирроз.

IV степени по West–Haven, недостаточность коагуляции при уровне международного нормализованного отношения (МНО) > 2,5 или количество тромбоцитов ≤ 20 × 10⁹/л, недостаточность кровообращения — когда имеется необходимость использования вазоконстрикторов (допамин или терлипрессин), дыхательная недостаточность при соотношении сатурации артериального кислорода к доле кислорода во вдыхаемом воздухе ≤ 214 [1–3].

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Из 310 больных ЦП у 48 (15,5%) были зарегистрированы клинико-биохимические признаки ОХПН. Больные с ОХПН были моложе, чем больные ДЦП. Основными причинами развития ЦП во всех группах были вирусные гепатиты В и С. При ОХПН чаще наблюдался алкогольный цирроз (10,4% против 6,1% при ДЦП). Предшествующая декомпенсация наблюдалась 34,9% больных ДЦП и у 37,5% с ОХПН. Асцит при поступлении в клинику выявлен у 76,7% больных ДЦП и лишь у 33,3% больных с ОХПН.

У 42 больных с ОХПН диагностирована при поступлении, а у 6 развивалась во время лечения. Провоцирующими факторами развития ОХПН у 13 больных была бактериальная инфекция, у 4 — острый вирусный гепатит, у 7 — злоупотребление алкоголем, у 2 — оперативное вмешательство, у 5 — варикозное кровотечение, у 2 — парацентез без внутривенного введения альбумина и у 6 больных — печеночная энцефалопатия (табл. 3). У 9 (18,7%) больных провоцирующий фактор не выяснен.

Значительная распространенность бактериальной инфекции в группе больных с ОХПН была связана с бактериальным перитонитом и пневмонией. Сепсис также чаще встречался при ОХПН, чем у больных ДЦП.

Количество лейкоцитов в периферической крови у больных ЦП с ОХПН было более чем в 2,2 раза боль-

ше, чем у больных декомпенсированным ЦП (табл. 4). Содержание гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов между группами значительно не отличалось. Концентрация билирубина в сыворотке крови у больных ЦП с ОХПН была в 3,5 раза, активность АЛАТ на 57%, со-

Таблица 3

Провоцирующие факторы развития ОХПН у больных ЦП

Провоцирующий фактор	ДЦП n = 146	ОХПН n = 48
Бактериальная инфекция, n (%)	12 (8,2)	13 (27,1)
Вирусный гепатит (реактивация HBV), n (%)		4 (8,3)
Алкоголь, n (%)		7 (14,6)
Парацентез, n (%)		2 (4,2)
Хирургия, n (%)	20 (13,7)	2 (4,2)
Кровотечение, n (%)	18 (12,3)	5 (10,4)
Энцефалопатия, n (%)		6 (12,5)

Таблица 4

Основные показатели больных ЦП с ОХПН

Показатель	ДЦП n=146	ОХПН n=48
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,15 ± 0,19	9,48 ± 1,14*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	129,27 ± 5,80	130,58 ± 9,99
Холестерин, ммоль/л	3,42 ± 0,21	3,03 ± 0,18
Билирубин, мкмоль/л	43,15 ± 4,38	151,03 ± 22,90*
АсАТ, ед/л	47,91 ± 2,94	69,62 ± 8,27
АлАТ, ед/л	63,07 ± 5,04	99,14 ± 12,74*
Креатинин, мкмоль/л	112,33 ± 2,44	175,06 ± 11,43*
МНО	2,04 ± 0,03	2,43 ± 0,07*
SpO ₂	96,40 ± 0,41	92,04 ± 0,75*
Шкала Чайлда–Пью	8,96 ± 0,17	10,17 ± 0,24
MELD	18,80 ± 0,35	28,07 ± 0,70*
Шкала CLIF-SOFA	7,04 ± 0,21	12,63 ± 0,47*

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение, SpO₂ — сатурация кислородом крови, MELD — модель терминальной стадии болезни печени, * — p < 0,05 между группами.

держание креатинина на 56% и МНО на 19% больше по сравнению с показателями больных декомпенсированным ЦП. В отличие от числа баллов по шкале Чайлда–Пью показатели шкалы CLIF-SOFA и модели терминальной стадии болезни печени (MELD) у больных ЦП с ОХПН были статистически значимо повышены по сравнению с показателями больных декомпенсированным ЦП.

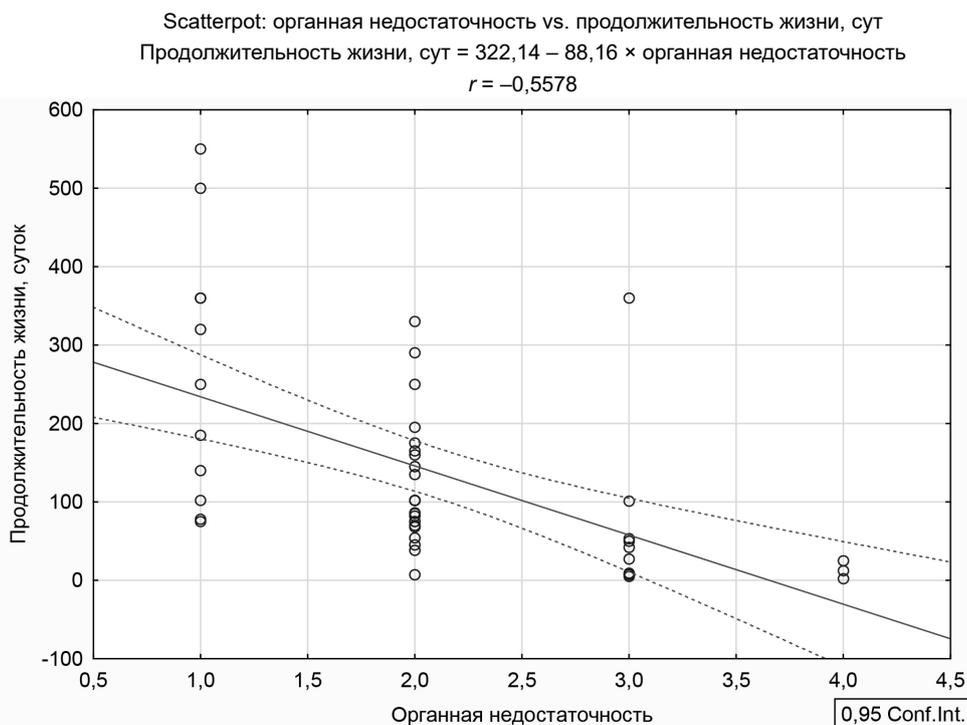
Наши исследования установили 28-дневную смертность у 4,8% больных декомпенсированным ЦП без ОХПН и у 41,7% больных ЦП с ОХПН, что указывает об ассоциации ОХПН с высокой краткосрочной смертностью. 90-дневная смертность больных ЦП с ОХПН составила 50% против 11,6% у больных ЦП без ОХПН. Средняя продолжительность жизни больных декомпенсированным ЦП составила $2,2 \pm 0,4$ года, больных ЦП с ОХПН — всего $136,65 \pm 18,96$ дня. Продолжительность жизни больных достоверно ($p < 0,05$) и обратно коррелировала с содержанием лейкоцитов ($r = -0,34771$), билирубина ($r = -0,51205$), АсАТ ($r = -0,39269$), АлАТ ($r = -0,37732$), степенью печеночной энцефалопатии ($r = -0,39196$), числом баллов по шкале Чайлда–Пью ($r = -0,53479$) и моделью терминальной стадии болезни печени ($r = -0,54243$). Наиболее выражена зависимость продолжительности жизни и выживаемости больных ЦП с ОХПН от числа органов, недостаточность которых была выявлена (см. рисунок). Продолжительность жизни больных ЦП при наличии недостаточности одного органа в среднем составила $265,36 \pm 50,25$ дня, недостаточности двух органов — $125,91 \pm 16,60$ дня, трех и более — $61,08 \pm 26,61$ дня. В течение 3-месячного наблюдения умерли 27,3% больных

с недостаточностью одного органа, 52,1% — с недостаточностью двух и 76,9% больных — с недостаточностью трех и более органов.

Обсуждение

ОХПН может возникать как у пациентов с ранее компенсированным или декомпенсированным циррозом, так и у пациентов с хроническим заболеванием печени без ЦП [8, 9]. В зависимости от основного заболевания печени ВОЗ предложила следующую классификацию ОХПН: ОХПН типа А — у больных нецирротическим хроническим заболеванием печени, ОХПН типа В — у больных компенсированным ЦП и ОХПН типа С — у пациентов с декомпенсированным ЦП [2]. ОХПН типа А часто наблюдается при остром или реактивации хронического вирусного гепатита и клинически протекает как острая или подострая печеночная недостаточность. Тип В или С возникает у пациентов с ЦП [10, 11]. Интересные данные из исследования CANONIC показывают, что пациенты с предшествующей декомпенсацией (ОХПН типа С) имели значительно более низкую смертность по сравнению с пациентами без предшествующей декомпенсации (ACLF типа В) [6]. Это может быть связано со снижением толерантности органов к системному воспалению у больных без предшествующих декомпенсаций [2], что требует дальнейшего изучения.

В прогнозировании 28-дневной смертности больных шкала CLIF-SOFA была идентичной модели терминальной стадии болезни печени, но точнее — числу баллов по шкале Чайлда–Пью. До недавнего времени MELD и шкала Чайлда–Пью были основными доступ-



ными методами для оценки прогноза выживаемости больных ЦП. Однако эти оценки не имеют достаточной точности для прогноза ОХПН, поскольку они не учитывают внепеченочную органную недостаточность. Исследование CANONIC разработало оценку CLIF-SOFA и ее упрощенную версию CLIF-C OFs, которые оказались полезными для диагностики ОХПН в зависимости от числа органов, недостаточность которых была выявлена, и типа органной недостаточности [5, 6]. Смертность в течение 28 дней после регистрации острой декомпенсации была отмечена у 14,6% больных с недостаточностью одного органа, у 32,0% с недостаточностью двух и 78,6% с недостаточностью трех органов. Смертность в группе больных только с одной почечной недостаточностью бывает больше, чем в группах с недостаточностью любого другого органа [12].

Клинико-лабораторными прогностическими факторами выживаемости больных ЦП с ОХПН являются снижение артериального давления, степень печеночной энцефалопатии, лейкоцитоз, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия и повышение МНО.

Больные с ОХПН нуждаются в тщательном наблюдении, коррекции нарушений вовлеченного органа и лечении осложнений [2]. Идентификация провоцирующего фактора очень важна, так как его устранение может улучшить выживаемость больных [13]. Необходимо оценить показания для ранней госпитализации и трансплантации печени [12]. 12-месячная выживаемость больных с ОХПН после трансплантации печени составляла 70%, что ниже, чем у пациентов без ОХПН (91,4%) [14, 15]. Однако 12-месячная выживаемость трансплантированных пациентов с 3-й стадией ОХПН была в 10 раз выше, чем у нетрансплантированных больных [13]. Благоприятные результаты пересадки печени зависят главным образом от короткого временного периода между развитием ОХПН и трансплантацией (в среднем 9 дней) [16].

Заключение

Таким образом, ОХПН является часто встречающимся синдромом у больных ЦП и развивается на фоне стабильного компенсированного или декомпенсированного ЦП. Наиболее распространенным провоцирующим фактором развития ОХПН является инфекция, которая вызывает острую декомпенсацию с развитием полиорганной недостаточности и высокой частотой краткосрочной смертности. 28-дневная смертность больных ЦП с ОХПН в 8,7 раз больше, чем смертность больных декомпенсированным ЦП без ОХПН.

При оценке прогноза у пациентов с ACLF следует отметить, что это динамический синдром, который может улучшиться или ухудшиться во время госпитализации

[11, 17]. Поэтому очень важно стратифицировать пациентов в соответствии с прогностическими факторами, чтобы контролировать реакцию на лечение, направить на трансплантацию печени, госпитализировать в отделение интенсивной терапии, а также иметь рациональную основу для определения прогноза дальнейшего ухода и лечения конкретного больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gustot T., Fernandez J., Garcia E., Morando F., Caraceni P., Alessandria C. et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62:243–52.
2. Hernaez R., Solà E., Moreau R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66:541–53.
3. Jalan R., Pavesi M., Saliba F., Amorós A., Fernandez J., Holland-Fischer P. et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLF-C ADs) for prognosis of hospitalized cirrhotic patients without ACLF. *J. Hepatol*. 2015;62:831–40.
4. Arroyo V., Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. *J. Hepatol*. 2017;66(2): 451–3.
5. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., Amorós A., Moreau R., Gines P. et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol*. 2014;61:1038–47.
6. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426–37.
7. Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J. Hepatol*. 2015;62:S131–43.
8. Wang S.J., Yin S., Gu W.Y., Zhang Y., Li H. Acute-on-chronic liver failure exists in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J. Dig. Dis*. 2018;19:614–25.
9. Cardoso F.S., Pereira R., Alexandrino G., Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2017;66:292–294.
10. Putignano A., Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: Implications for liver transplantation. *Liv. Transplant*. 2017;23:234–43.
11. Kamath P.S. Acute on chronic liver failure. *Clin. Liv. Dis*. 2017;9:86–8.
12. Kotha S., Zirra A., Berry P. Early change in organ failure scores predicts survival in acute on chronic liver failure. *Gut*. 2018;67:A112–3.
13. de Mattos A.Z., de Mattos A.A. Acute-on-chronic liver failure — old concepts made clearer. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;2:111.
14. Huebener P., Sterneck M.R., Bangert K., Drolz A., Lohse A.W., Kluge S. et al. Stabilisation of acute-on-chronic liver failure patients before liver transplantation predicts post-transplant survival. *Alimen. Pharmacol. Therap*. 2018;47:1502–10.
15. Levesque E., Winter A., Noorah Z., Daurès J.P., Landais P., Ferray C., Azoulay D. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int*. 2017;37:684–93.
16. Artru F., Louvet A., Ruiz I., Levesque E., Labreuche J., Ursic-Bedoya J. et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J. Hepatol*. 2017;67:708–15.
17. Fernández J., Acevedo J., Wiest R., Gustot T., Amorós A., Deulofeu C. et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2018;67:1870–80.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 20202

Дьячкова Г.В.¹, Дьячков К.А.¹, Аранович А.М.¹, Алекберов Д.², Ларионова Т.А.¹, Чистова Е.А.¹**РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТЕЙ, ОБРАЗУЮЩИХ КОЛЕННЫЙ СУСТАВ, У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ УКОРОЧЕНИЯ И ДЕФОРМАЦИЕЙ ГОЛЕНИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**¹ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 640014, Курган, Россия²Институт травматологии и ортопедии Азербайджана, Баку, Республика Азербайджан

Удлинение голени остается одной из наиболее востребованных хирургических процедур, которая в ряде случаев сопровождается осложнениями, связанными с коленным суставом, обусловленными как хирургическим вмешательством, так и исходными изменениями в костях, образующих сустав. **Цель работы:** изучить изменения костей, образующих коленный сустав, у больных с различной этиологией укорочения голени до и после лечения. **Материал и методы.** Рентгенография и мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) до и после удлинения или устранения деформации голени выполнена 48 больным ахондроплазией, 15 больным с субъективно низким ростом, 25 больным витамин D-резистентным рахитом (МРТ — 20 больным), 56 больным с болезнью Эрлахера–Блаунта (МСКТ — 10 больным). **Результаты работы** показали, что даже при отсутствии явных изменений в суставах, удлинение голени сопровождается различной степенью ограничения функции коленного сустава, но при соблюдении методики удлинения, наличии контроля за состоянием мышц, реабилитационных мероприятий удается получить хорошие результаты. У пациентов с исходными проблемами в суставах отмечается прогрессирование изменений в коленном суставе в процессе удлинения голени, однако они не носят критический характер и в отдаленном периоде после окончания лечения обеспечивают нормальную функцию конечности. **Заключение.** Удлинение голени как сложный биомеханический и морфологический процесс сопровождается изменением коленного сустава, но при соблюдении методики и полноценных реабилитационных мероприятиях завершается положительными результатами. Наиболее выраженные изменения в коленном суставе возникали у больных с исходными нарушениями анатомии и архитектоники мыщелков бедренной и большеберцовой костей, однако улучшение биомеханических показателей конечности позволяет практически во всех случаях получать положительные результаты с хорошей функцией.

Ключевые слова: коленный сустав; укорочение и деформация голени; удлинение голени; мультисрезовая компьютерная томография.

Для цитирования: Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Аранович А.М., Алекберов Д., Ларионова Т.А., Чистова Е.А. Рентгеноморфологические изменения костей, образующих коленный сустав, у больных с различной этиологией укорочения и деформацией голени до и после лечения. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):142–148.

DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-142-148>

Для корреспонденции: Дьячкова Галина Викторовна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией; e-mail: dgv2003@list.ru

Diachkova G.V.¹, Diachkov K.A.¹, Aranovich A.M.¹, Alekberov D.², Larionova T.A.¹, Chistova E.A.¹**PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE RADIOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BONES FORMING THE KNEE JOINT OF PATIENTS WITH TIBIAL SHORTENING AND DEFORMITIES OF DIFFERENT ETIOLOGY**¹Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» Ministry of Health of the Russian Federation, 640014, Kurgan, Russia²Azerbaijan Institute of Traumatology and Orthopaedics, Baku, Republic of Azerbaijan

Introduction. Tibial lengthening is one of highly popular surgical procedures that can be associated with complications of the knee joint related to surgical intervention or baseline changes in the bones forming the knee. **Objective.** To explore preoperative and postoperative changes in the bones forming the knee joint of patients with tibial shortening of different etiology. **Material and methods.** Radiography and multislice computed tomography (MSCT) were performed for 48 achondroplasia patients, 15 subjects with subjectively low height, 25 patients with vitamin-D resistant rickets (MRI produced for 20 patients), 56 patients with Blount's disease (MSCT produced for 10 cases) before and after tibial lengthening or deformity correction. **Results.** The findings showed that tibial lengthening was accompanied by limited function of the knee even in absence of evident articular changes. Good results could be ensured with adequately performed lengthening technique and proper control of muscle condition and rehabilitation program to be meticulously followed. Patients with baseline problems in the joints were shown to have progressive changes in the knee joints during tibial lengthening, however, they were not critical and could provide a normal function at a long-term follow-up. **Conclusion.** Tibial lengthening as a complicated biomechanical and morphological process is accompanied by changes in the knee joint and can be successfully accomplished with adequate technique applied and rehabilitation program performed. Changes in the knee were more evident in patients with baseline disorders in the anatomy and architectonics of the femoral and tibial condyles, however, improved biomechanical parameters of the limb allowed us to obtain positive outcomes and good function in almost all the cases.

Key words: knee joint; tibial shortening and deformity; tibial lengthening; multislice computed tomography.

For citation: Diachkova G.V., Diachkov K.A., Aranovich A.M., Alekberov D., Larionova T.A., Chistova E.A. Preoperative and postoperative radiomorphological changes in the bones forming the knee joint of patients with tibial shortening and deformities of different etiology. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):142–148. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-142-148>

For correspondence: Galina V. Diachkova — MD, PhD, professor, Head of Radiology Department RISC RTO, Russia; e-mail: dgv2003@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Diachkova G.V., <http://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Diachkov K.A., <http://orcid.org/0000-0002-8490-3025>

Aranovich A.V., <http://orcid.org/0000-0002-7806-7083>

Alekberov D., <http://orcid.org/0000-0003-3497-8296>

Larionova T.A., <http://orcid.org/0000-0002-0724-1339>

Chistova E.A., <http://orcid.org/0000-0001-7994-6648>

Received 10.12.19

Accepted 24.12.19

Одна из проблем, с которой сталкиваются ортопеды при удлинении и устранении деформаций голени, — это осложнения, связанные с состоянием мышц и коленным суставом. Большая часть работ посвящена изучению мышечно-связочного аппарата конечностей, с нарушением функции которых связывают и возникновение контрактур в коленном и голеностопном суставах [1–4]. В цикле работ, выполненных Т.А. Ступиной и соавт., показано, что в период distraction в суставном хряще выявлены структурно-функциональные изменения, выраженность которых коррелировала с изменениями синовиальной оболочки, зависела от стабильности фиксации, величины разового удлинения и дробности distraction [5–7]. В клинических исследованиях зарубежных авторов основное внимание при удлинении конечности уделялось продолжительности фиксации и осложнениям, не связанным с состоянием суставов [8–10]. На контрактуры в смежных суставах при удлинении бедра указано в работе К.Р. Venkatesh и соавт. [11]. В работе К.И. Новикова и соавт. приведены данные о трех больных с контрактурой коленного сустава после удлинения, которая после проведенной реабилитации была устранена [12]. Очень важным моментом при планировании реабилитационных мероприятий и в оценке результатов лечения у больных с различной этиологией укорочения или деформацией голени является исследование состояния коленного сустава. Применение современных методов лучевой диагностики (мультирезонансная компьютерная томография — МСКТ; магнитно-резонансная томография — МРТ) позволяет определить исходное состояние костей, образующих сустав, в зависимости от возраста и изменений, дополнительно возникающих после лечения.

Цель работы. Изучить методами рентгенографии и МСКТ изменения костей, образующих коленный сустав, у больных с различной этиологией укорочения или деформацией голени до и после лечения с учетом возрастных отличий.

Материал и методы

Исследование многоцентровое ретроспективное проведено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации и Института травматологии и ортопедии Азербайджана, Баку. Рентгенография и МСКТ до и после удлинения или устранения деформации голени выполнена 48 больным ахондроплазией в возрасте от 6 до 20 лет, 15 больным с субъективно низким ростом в возрасте от 18 до 50 лет, 25 больным витамин D-резистентным рахитом в возрасте от 5 до 30 лет (МРТ — 20 больным), 56 больным с болезнью Эрлахе-ра–Блаунта в возрасте от 5 до 20 лет (МСКТ — 10 больным). Рентгенографию выполняли на стандартном, сертифицированном оборудовании. МСКТ проведена на компьютерных томографах Siemens Somatom AR-HP; GE Light Speed VCT, Aquilion-64. Плотность кости измеряли в единицах Хаунсфилда (HU). МРТ — на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Symphony Maestro Class с индукцией 1,5 Тл.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Все больные или их законные представители подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности.

Обработку результатов исследования проводили с помощью программы AtteStat, версия 13.1 [14]. Определение нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову. Уровень статистической значимости различий при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$, где p — достигнутый уровень значимости. Все результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее, σ — выборочное стандартное отклонение.

Результаты

1. Ахондроплазия. Изучение анатомических изменений и архитектоники костей, образующих коленный сустав, у больных ахондроплазией показало, что имело место отличие в строении дистального отдела бедренной и проксимального конца большеберцовой костей от здоровых сверстников. Мышечки бедренной кости были более массивными, чем в норме, отличались выраженной асимметрией, зоны роста склерозированы и к 15–16 годам полностью синостозированы.



Рис. 1. Рентгенограммы коленного сустава в прямой проекции больных ахондроплазией:

а — расширение метафиза на границе с зоной роста (стрелки), 6 лет; б — массивный внутренний мыщелок бедренной кости, 11 лет; в — в 15 лет

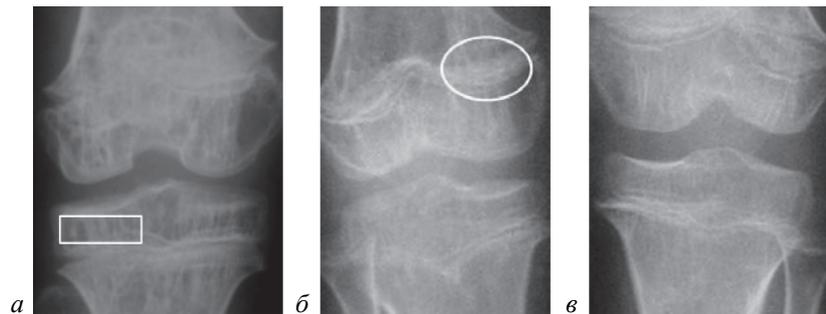


Рис. 2. Рентгенограммы коленного сустава в прямой проекции:

а — больного К., 10 лет, ахондроплазия (после удлинения голени); б — больного А., 10 лет, ахондроплазия; после удлинения правого бедра, склерозирование зон роста (овал); в — после удлинения левой голени

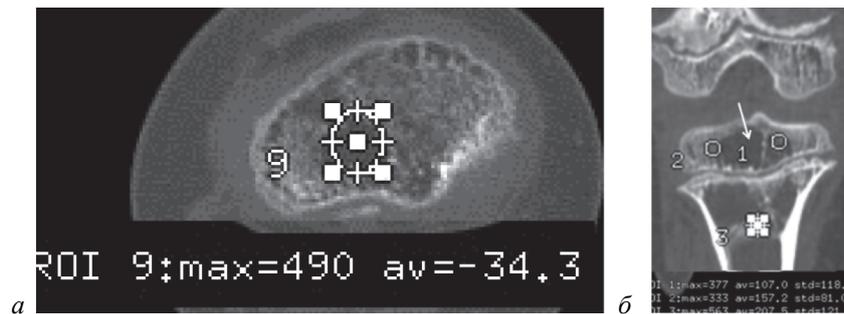


Рис. 3. МСКТ коленных суставов и верхней трети голени больного Б., 9 лет:

а — ахондроплазия; удлинение голени на 9 см; 3 мес. после демонтажа аппарата с правой голени, 5 мес. — с левой; аксиальный срез; б — мультипланарная реконструкция (MPR) во фронтальной плоскости, обширные зоны резорбции

Эпифизы в возрасте 5–6 лет меньше возрастных норм, к 11–14 годам увеличены в размерах. Мыщелки не имели характерного мелкоячеистого строения, особенно в 15–16-летнем возрасте (рис. 1).

После удлинения голени или перекрестного удлинения бедра и голени архитектура в области мыщелков бедренной и большеберцовой костей имела выраженные отличия от дооперационной структуры, проявлялась груботрабекулярным строением с утолщенными в основном вертикально ориентированными трабекулами, которые были разделены широкими промежутками (рис. 2).

Результаты компьютерной томографии коленного сустава после демонтажа аппарата показали, что у всех больных была значительно снижена плотность кости в области мыщелков, особенно большеберцовой кости. Через 3–5 мес. после окончания лечения плотность ко-

сти в области эпифиза большеберцовой кости повышалась до $132,6 \pm 98,4$; бедренной — до $168,4 \pm 76,5$ НУ. У 15% больных в области эпифиза и центральной части метафизарного отдела определялись зоны резорбции различной величины (рис. 3).

Через 2–4 года после удлинения плотность кости в области эпифизов увеличивалась локально до 330 НУ, но большая часть эпифизарной зоны имела плотность не более 60–70 НУ. У 10–12% больных сохранялись небольшие зоны резорбции в области эпиметафиза при нормальной плотности корковой пластинки на границе метафиза и диафиза — 1501 НУ. На рис. 4 представлена гистограмма, иллюстрирующая плотность эпифиза бедренной и большеберцовой костей в ближайшее после демонтажа аппарата время и через 4–5 мес.

2. Субъективно низкий рост. До лечения у 15 больных с субъективно низким ростом изучена плотность

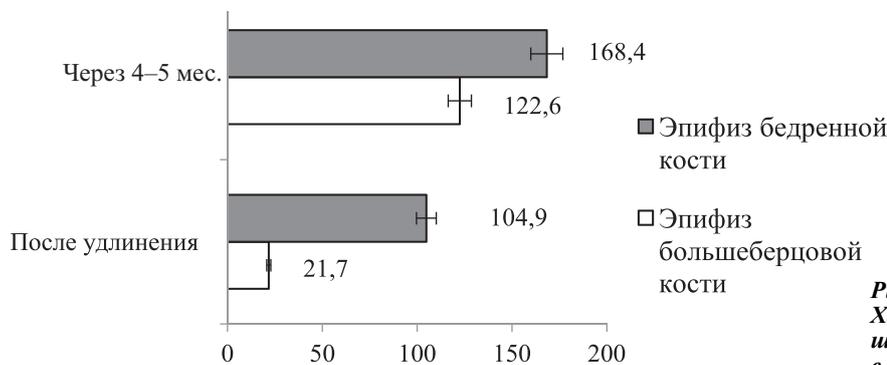


Рис. 4. Гистограмма плотности в единицах Хаунсфилда (НУ) эпифиза бедренной и большеберцовой костей у больных ахондроплазией в различные периоды после удлинения

мышцелков бедренной кости методом компьютерной томографии. Плотность наружного ($417,6 \pm 87,6$ НУ) превышала плотность внутреннего, где она отличалась большим разбросом и составляла $253,7 \pm 16,4$ НУ. Метафизарный отдел бедренной и большеберцовой костей имели мелкотрабекулярное строение. Для эпифиза бедренной кости были характерны локальные зоны уплотнения с плотностью до $398,6 \pm 35,2$ НУ. В области эпифиза большеберцовой кости плотность колебалась в значительных пределах, в центре не превышала $189,6 \pm 24,3$ НУ (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

После удлинения голени на 15% от первоначальной длины структура мышцелков бедренной и большеберцовой костей характеризовалась наличием зон мелкотрабекулярного и груботрабекулярного строения, снижением в области эпифиза плотности, наличием зон резорбции. При удлинении голени на 17–20% от исходной длины плотность кости в области эпифиза в периоде фиксации снижалась до $117,6 \pm 45,7$ НУ с преобладанием областей груботрабекулярного строения. При изучении в режиме VRT-реконструкции в мышцелках хорошо визуализировались межтрабекулярные дефекты, связанные с увеличением площади зон резорбции.

3. Витамин D-резистентный рахит. До лечения для больных витамин D-резистентным рахитом были характерны отложения остеоида в области ростковых зон бедренной и большеберцовой костей, распространяющегося на эпифиз и метафиз и выявляемого методом МРТ (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки).

В возрасте 12–15 лет в метафизарной зоне в результате резорбции групп костных трабекул преобладал крупноплетистый рисунок строения губчатой кости с участками резорбции и склероза (рис. 7, см. 3-ю стр. обложки).

Архитектоника метаэпифизарных отделов бедренной и большеберцовой костей у больных витамин D-резистентным рахитом в возрасте 11–16 лет до лечения отличалась характером расположения групп костных трабекул, площадью и формой ячеек, которые они образовывали, средней и локальной плотностью (таблица).

После лечения (устранение деформаций) отмечалось изменение структуры и плотности кости в эпиметафизарных отделах. Локальная плотность на уровне эпиметафизарных отделов бедренной кости колебалась от +54 до +345 НУ (общая плотность — $283,5 \pm 122,1$ НУ); большеберцовой кости — от $107,5 \pm 62,6$ до $329,6 \pm 89,3$ (рис. 8, см. 3-ю стр. обложки).

В возрасте старше 16 лет в метафизах бедренной и большеберцовой костей преобладали участки крупноячеистой структуры с зонами резорбции. У пациентов в возрастной группе 17–23 лет плотность метаэпифизарного отдела была выше, чем у пациентов в возрасте 11–16 лет для метафизарных отделов бедренной и большеберцовой костей — на $51,4 \pm 4,2$ НУ, для эпифиза большеберцовой кости — на $63,2 \pm 1,8$ НУ; для эпифиза бедренной кости — на $23,6 \pm 5,1$ НУ (рис. 9, см. 3-ю стр. обложки).

На рис. 10 представлены показатели плотности различных отделов бедренной и большеберцовой костей

Особенности структуры метаэпифизарных отделов бедренной и большеберцовой костей у больных витамин D-резистентным рахитом в возрасте 11–16 лет до лечения

Рентгеноморфологические признаки	Исследуемая область			
	дистальный эпифиз бедренной кости	дистальный метафиз бедренной кости	проксимальный эпифиз б/берцовой кости	проксимальный метафиз б/берцовой кости
Характер расположения трабекул	Беспорядочное	Беспорядочное	Беспорядочное	Беспорядочное
Площадь ячеек, см ²	$0,5 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,15$	$0,6 \pm 0,15$	$0,6 \pm 0,3$
Форма ячеек	Неправильная	Неправильная	Неправильная	Неправильная
Кол-во трабекул в 1 см ²	$8,10 \pm 0,67$	$5,17 \pm 0,21$	$5,98 \pm 0,76$	$7,14 \pm 0,56$
Средняя плотность ($M \pm \sigma$), НУ	$114 \pm 26,5$	97 ± 23	110 ± 36	115 ± 50
Локальная плотность, НУ	от +42 до +132	от +27 до +121	от +52 до +210	от +53 до +243

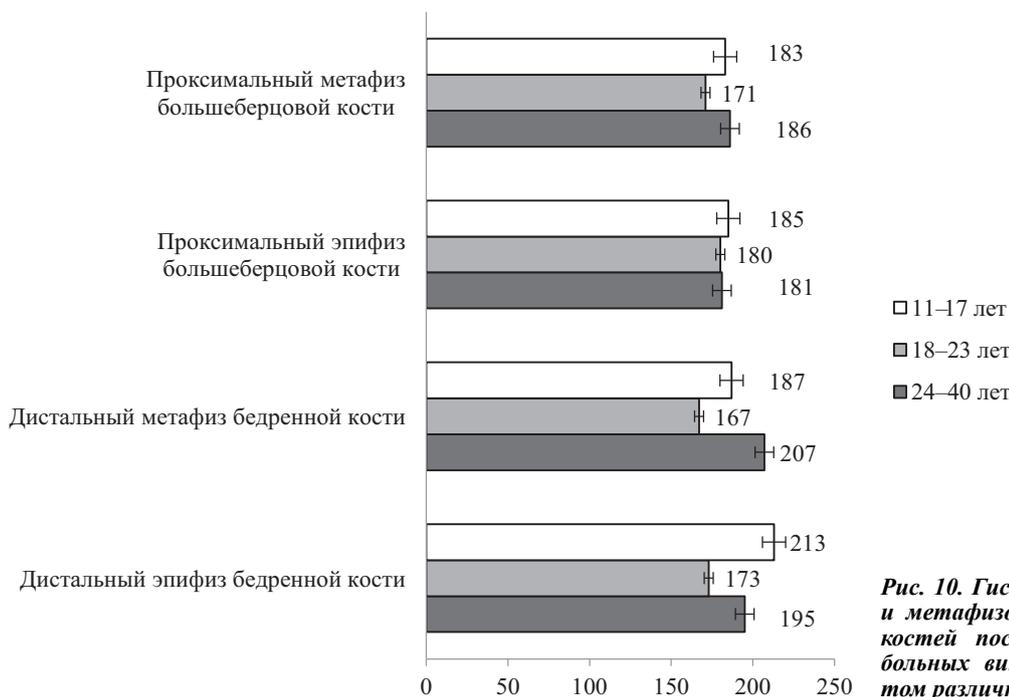


Рис. 10. Гистограмма плотности эпифизов и метафизов бедренной и большеберцовой костей после устранения деформации у больных витамин D-резистентным рахитом различного возраста (НУ)

после устранения деформации у больных различного возраста.

4. Болезнь Эрлахера–Блаунта. При анализе клинических и рентгенологических данных больные с болезнью Эрлахера–Блаунта были разделены на две группы: с ранним и поздним типом начала заболевания. В 1-й группе было 27 пациентов со II–III и 19 человек с V стадией заболевания. Для II и III стадий характерны процессы выраженной лакунарной резорбции в области внутреннего мыщелка. Во 2-й группе было 18 больных с IV–V стадией, когда костные трабекулы внутреннего мыщелка большеберцовой кости в результате неадекватной компрессии подвергались структурному атипизму с преобладанием склерозирования. Затем формировалась варусная деформация голени с компенсаторной вальгусной деформацией дистального отдела бедренной кости (рис. 11).

Учитывая исходные изменения в области коленного сустава, достичь абсолютно нормальных взаимоотношений в нем и нормальной структуры мыщелков большеберцовой кости практически невозможно, но биомеханическая ситуация и структура проксимального отдела большеберцовой кости значительно отличались после реконструктивной подмышечковой остеотомии

большеберцовой кости с остеосинтезом аппаратом Илизарова (рис. 12).

Обсуждение

Хороший отдаленный результат лечения больных с укорочением или деформацией голени зависит от многих факторов, в числе которых исходное состояние конечности и изменения, которые возникают в процессе удлинения [11, 12, 15]. Особое внимание ортопеды обращают на тех пациентов, у которых имели место изменения суставов, мышц, структуры кости до удлинения, поскольку это нужно учитывать при планировании хирургического вмешательства и может повлиять на его результат. Хорошо известны возрастные изменения в суставах в норме, которые нужно принимать во внимание при анализе рентгенологических изменений у пациентов с различной патологией для дифференциальной диагностики [16, 17]. Полученные данные показали, что у пациентов с патологическими изменениями в суставах (ахондроплазия, витамин D-резистентный рахит, болезнь Эрлахера–Блаунта) или возрастными отклонениями от нормального строения (субъективно низкий рост) возникают более выраженные анатомические и рентгеноморфологические изменения



Рис. 11. Рентгенограммы проксимального отдела правой голени в прямой проекции:

а — больного 3 лет, ранний тип течения болезни Эрлахера–Блаунта, I стадия; б — больного 6 лет, ранний тип течения болезни Эрлахера–Блаунта, II стадия; в — больного в возрасте 7 лет, III стадия; г — больного в возрасте 9 лет, IV стадия; д — больного в возрасте 12 лет, V стадия

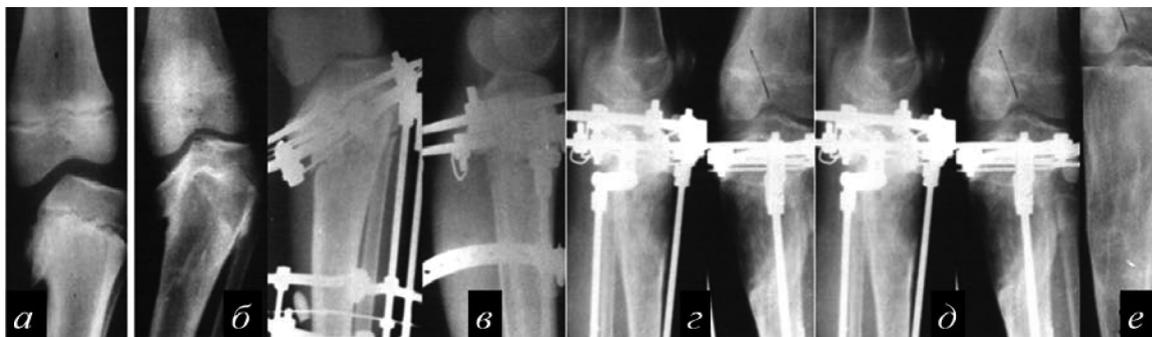


Рис. 12. Рентгенограммы левой голени больной в возрасте 5 лет:

а — болезнь Эрлаха–Блаунта, III стадия болезни; б — этой же больной в 6 лет; прогрессирование заболевания (V стадия); в — после операции; г — в процессе устранения деформации; д — после лечения; е — отдаленный результат

в коленном суставе после удлинения голени, поскольку в эксперименте показано, что удлинение даже здоровой конечности приводит к изменению структуры суставного хряща, сопровождается усилением активности хондроцитов, нарушением структуры субхондральной кости в смежных суставах [5–7, 18]. В клинических исследованиях также приводятся данные о контрактурах смежных суставов после удлинения, но у лиц молодого возраста с субъективно низким ростом или пациентов с небольшим врожденным или приобретенным укорочением они рассматриваются как временное состояние и при хорошо организованных занятиях ЛФК остаются как осложнение, в крайнем случае, у ограниченного количества больных [15, 19]. Отмечено также изменение структуры костей, образующих коленный сустав после удлинения голени у больных субъективно низким ростом, зависящее от возраста пациента и величины удлинения [12]. Результаты работы и анализ литературы по удлинению голени в клинике и эксперименте показал, что даже при отсутствии явных изменений в смежных суставах удлинение голени сопровождается различной степенью ограничения функции суставов, но при соблюдении методики удлинения, контроля за состоянием мышц, реабилитационных мероприятий удается получить хорошие результаты [7, 13, 20]. У пациентов с исходными проблемами в суставах отмечается умеренное прогрессирование анатомических и рентгеноморфологических изменений в коленном суставе в процессе удлинения или устранения деформации голени, однако они не носят критический характер и в отдаленном периоде после окончания лечения обеспечивают нормальную функцию конечности [15, 21, 22].

Заключение

Удлинение голени как сложный биомеханический и морфологический процесс сопровождается изменением коленного сустава, но при соблюдении методики и полноценных реабилитационных мероприятиях завершается положительными результатами. Наиболее выраженные изменения в коленном суставе возникали у больных с исходными нарушениями анатомии и архитектоники мышечков бедренной и большеберцовой ко-

стей, однако улучшение биомеханических показателей конечности позволяет практически во всех случаях получать положительные результаты с хорошей функцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kocaoglu M., Bilen F.E., Dikmen G., Balci H.I., Eralp L. Simultaneous bilateral lengthening of femora and tibiae in achondroplastic patients. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2014;48(2):157–63. doi: 10.3944/AOTT.2014.3274. PubMed PMID:24747623.
2. Kim S.J., Balce G.C., Agashe M.V., Song S.H., Song H.R. Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia? Midterm analysis of the complications and quality of life. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012;470(2):616–21.
3. Song S.H., Agashe M.V., Huh Y.J., Hwang S.Y., Song H.R. Physeal growth arrest after tibial lengthening in achondroplasia: 23 children followed to skeletal maturity. *Acta Orthop.* 2012;83:282–7.
4. Ko K.R., Shim J.S., Chung C.H., Kim J.H. Surgical Results of Limb Lengthening at the Femur, Tibia, and Humerus in Patients with Achondroplasia. *Clin. Orthop. Surg.* 2019;11(2):226–32. doi: 10.4055/cios.2019.11.2.226. Epub 2019 May 9. PubMed PMID: 31156776; PubMed Central PMCID: PMC6526131.
5. Ступина Т.А., Щудло Н.А., Петровская Н.В., Степанов М.А. Гистоморфометрический анализ суставного хряща и синовиальной оболочки коленного сустава при метадиафизарном удлинении голени (экспериментально-морфологическое исследование). *Травматология и ортопедия России.* 2013;1;80–6. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2013-1-80-86>.
6. Ступина Т.А. Оценка регенераторных возможностей суставного хряща при удлинении конечности в условиях стимуляции остеогенеза (экспериментально-морфологическое исследование). *Acta Biomedica Scientifica. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук.* 2011;4(80), ч. 1:284–7.
7. Shchudlo N., Varsegova T., Stupina T., Shchudlo M., Saifutdinov M., Yemanov A. Benefits of Ilizarov automated bone distraction for nerves and articular cartilage in experimental leg lengthening. *World J. Orthop.* 2017;8(9):688–96.
8. Sun X.T., Easwar T.R., Manesh S., Ryu J.H., Song S.H., Kim S.J., Song H.R. Complications and outcome of tibial lengthening using the Ilizarov method with or without a supplementary intramedullary nail: a case-matched comparative study. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2011;93(6):782–7.
9. Steiger C.N., Lenze U., Krieg A.H. A new technique for correction of leg length discrepancies in combination with complex axis deformities of the lower limb using a lengthening nail and a locking plate. *J. Child. Orthop.* 2018;12(5):515–25.
10. Xu W.G. Comparison of Intramedullary Nail Versus Conventional Ilizarov Method for Lower Limb Lengthening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop. Surg.* 2017;9(2):159–66.

11. Venkatesh K.P., Modi H.N., Devmurari K., Yoon J.Y., Anupama B.R., Song H.R. Femoral lengthening in achondroplasia: magnitude of lengthening in relation to patterns of callus, stiffness of adjacent joints and fracture. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009;91(12):1612–7.
12. Новиков К.И., Колесникова Э.С., Мурадисинов С.О., Дьячкова Г.В., Новикова О.С., Дьячков К.А. Удлинение голени в проксимальной трети методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. *Гений ортопедии.* 2014;3:19–23.
13. Reinker K.A. CORR Insights®: cosmetic lower limb lengthening by Ilizarov apparatus: what are the risks? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014;472(11):3557–8. doi: 10.1007/s11999-014-3942-x. Epub 2014 Sep 16. PubMed PMID: 25224823; PubMedCentral PMCID: PMC4182416.
14. Гайдышев И.П. Программа анализа данных AtteStat (64-разрядная ОС). URL: <http://attestatsoft.narod.ru> (дата обращения : 29.09.2019).
15. Kadono I., Kitoh H., Mishima K., Matsushita M., Sato K., Kako M., Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J. Pediatr. Orthop. B.* 2019;27(6):535–40. doi: 10.1097/BPB.0000000000000526.
16. Гринберг Е.Б., Удочкина Л.А. Форма и размеры мышечков бедренной и большеберцовой костей по данным анатомических и ультразвуковых исследований. *Астраханский медицинский журнал.* 2011;4 (1);43–9.
17. Дворяковский И.В., Астафьева А.Р., Гурьева М.Б. и др. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка.* Практическое руководство. М.: СТРОМ, 2009.
18. Cai G., Yang L., Saleh M., Coulton L. The effect of tibial lengthening on immature articular cartilage of the ankle joint. *J. Pediatr. Orthop. B.* 2010;19(5):441–5. doi: 10.1097/BPB.0b013e328339ce52.
19. Chilbule S.K., Dutt V., Madhuri V. Limb lengthening in achondroplasia. *Indian J. Orthop.* 2016;50(4):397–405.
20. Попков А.В., Аранович А.М., Новиков К.И., Мингазов Э.Р., Попков Д.А. Удлинение голени у детей комбинированной методикой с применением высокочастотной круглосуточной distraction. *Гений ортопедии.* 2016;1:51–6.
21. Климов О.В., Аранович А.М. Повторное удлинение голени как этап реконструкции ОДС пациентов с ахондроплазией. *Гений ортопедии.* 2017;23(4):401–4. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-4-401-404
22. Park K.W., Garcia R.A., Rejuso C.A., Choi J.W., Song H.R. Limb Lengthening in Patients with Achondroplasia. *Yonsei Med J.* 2015;56(6):1656–62. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1656. PubMed PMID: 26446651; PubMed Central PMCID:PMC4630057.
6. Stupina T.A. Evaluation of regenerative capabilities of articular cartilage in limb lengthening and stimulation of osteogenesis (experimental and morphological study) *Acta Biomedica Scientifica, Byulleten Vostochno-Sibirskogo hauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk.* 2011; 4 (80). V. 1:284–7. (in Russian)
7. Shchudlo N., Varsegova T., Stupina T., Shchudlo M., Saifutdinov M., Yemanov A. Benefits of Ilizarov automated bone distraction for nerves and articular cartilage in experimental leg lengthening. *World J. Orthop.* 2017;8(9):688–96. (in Russian)
8. Sun X.T., Easwar T.R., Manesh S., Ryu J.H., Song S.H., Kim S.J., Song H.R. Complications and outcome of tibial lengthening using the Ilizarov method with or without a supplementary intramedullary nail: a case-matched comparative study. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2011;93(6):782–7.
9. Steiger C.N., Lenze U., Krieg A.H. A new technique for correction of leg length discrepancies in combination with complex axis deformities of the lower limb using a lengthening nail and a locking plate. *J. Child Orthop.* 2018;12(5):515–25.
10. Xu W.G. Comparison of Intramedullary Nail Versus Conventional Ilizarov Method for Lower Limb Lengthening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop. Surg.* 2017;9(2):159–66.
11. Venkatesh K.P., Modi H.N., Devmurari K., Yoon J.Y., Anupama B.R., Song H.R. Femoral lengthening in achondroplasia: magnitude of lengthening in relation to patterns of callus, stiffness of adjacent joints and fracture. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2009;91(12):1612–7.
12. Novikov K.I., Kolesnikova E.S., Muradisinov S.O., Diachkova G.V., Novikova O.S., Diachkov K.A. Tibial lengthening in the proximal third using Ilizarov transosseous osteosynthesis method. *Geniy Ortopedii.* 2014;3:19–23. (in Russian)
13. Reinker K.A. CORR Insights®: cosmetic lower limb lengthening by Ilizarov apparatus: what are the risks? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014;472(11):3557–8. doi: 10.1007/s11999-014-3942-x. Epub 2014 Sep 16. PubMed PMID: 25224823; PubMedCentral PMCID: PMC4182416.
14. Gaidyshev I.P. *AtteStat data analysis programme (64-bit OS).* URL: <http://attestatsoft.narod.ru> (date of application: 29.09.2019). (in Russian)
15. Kadono I., Kitoh H., Mishima K., Matsushita M., Sato K., Kako M., Ishiguro N. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J. Pediatr. Orthop. B.* 2019;27(6):535–40. doi: 10.1097/BPB.0000000000000526.
16. Grinberg E.B., Udichkina L.A. Shape and dimensions of the tibial and femoral condyles according to anatomical and ultrasonographic measurements. *Astrakhansky meditsinsky zhurnal.* 2011;4(1):43–9. (in Russian)
17. Dvoryakovskiy I.V., Astafieva M.B., Gurieva M.B. *Ultrasound anatomy of the healthy child.* Manual. M.: STROM, 2009. (in Russian)
18. Cai G., Yang L., Saleh M., Coulton L. The effect of tibial lengthening on immature articular cartilage of the ankle joint. *J. Pediatr. Orthop. B.* 2010;19(5):441–5. doi: 10.1097/BPB.0b013e328339ce52.
19. Chilbule S.K., Dutt V., Madhuri V. Limb lengthening in achondroplasia. *Indian J. Orthop.* 2016;50(4):397–405.
20. Попков А.В., Аранович А.М., Новиков К.И., Мингазов Э.Р., Попков Д.А. Pediatric tibial lengthening using combined technique and high increment 24-hour distraction. *Geniy Ortopedii.* 2016;1:51–6. (in Russian)
21. Klimov O.V., Aranovich A.M. Repeated tibial lengthening as a stage of reconstruction of MSS in achondroplasia patients. *Geniy Ortopedii.* 2017;23 (4):401–4. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-4-401-404 (in Russian)
22. Park K.W., Garcia R.A., Rejuso C.A., Choi J.W., Song H.R. Limb lengthening in patients with achondroplasia. *Yonsei Med J.* 2015;56(6):1656–62. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1656. PubMed PMID: 26446651; PubMed Central PMCID:PMC4630057.

REFERENCES

Тагиева Ф.А.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Азербайджанский медицинский университет Минздрава Азербайджанской Республики, 1022, Баку,
Республика Азербайджан

В работе приводится характеристика антропометрических показателей и оценка пищевого поведения беременных с ожирением. Под наблюдением находились 213 беременных с абдоминальным ожирением, диагностированным до наступления беременности (основная группа). Контрольную группу составили 80 женщин, имевшие до беременности нормальный индекс массы тела. При проведении анализа различий антропометрических показателей между изучаемыми группами беременных были выявлены статистически достоверные различия по параметрам веса, индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Среднее значение ИМТ у беременных основной группы составило $39,5 \pm 0,57$ кг/м², что в 1,6 раза превышало данный показатель у женщин контрольной группы. У беременных с ожирением соотношение ОТ/ОБ соответствовало $0,90 \pm 0,004$, что достоверно превышало значение данного показателя у женщин контрольной группы. На прибавку веса после первой беременности указывали 80 (37,5%) женщин основной и 38 (47,5%) — контрольной группы. Оценка пищевого поведения пациенток с ожирением показала, что характер питания практически у половины (48,0%) женщин с ожирением был нерациональным и избыточным (3,8% в контрольной группе), также 12,8% пациенток злоупотребляли различными тонизирующими напитками. Женщины с ожирением, несомненно, являются группой высокого риска по развитию осложнений в период беременности.

Ключевые слова: беременные, ожирение, антропометрия, индекс массы тела, питание.

Для цитирования: Тагиева Ф.А. Антропометрические показатели и пищевое поведение беременных с ожирением. *Клиническая медицина.* 2020;98(2):149–152. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-149-152>

Для корреспонденции: Тагиева Фахрия Аламдар кызы — доктор философии по медицине, ассистент кафедры акушерства и гинекологии; e-mail: Fahriyaalamdar@mail.ru

Tagieva F.A.

CHARACTERISTICS OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS AND EATING BEHAVIOR OF PREGNANT WOMEN WITH OBESITY

Azerbaijan Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan

The paper presents the characteristics of anthropometric indicators and assessment of eating behavior of pregnant women with obesity. 213 pregnant women with abdominal obesity diagnosed before pregnancy (main group) were monitored. The control group consisted of 80 women who had a normal body mass index before pregnancy. When analyzing the differences in anthropometric indicators between the studied groups of pregnant women, statistically significant differences in the parameters of weight, BMI, OT/O ratio were revealed.

The average BMI in pregnant women of the main group was $39,5 \pm 0,57$ kg/m², which was 1,6 times higher than in women of the control group. In pregnant women with obesity, the ratio of OT/OB corresponded to $0,90 \pm 0,004$, which significantly exceeded the value of this indicator in women of the control group. Weight gain after the first pregnancy was indicated by 80 (37,5%) women of the main and 38 (47,5%) — control group. Evaluation of the eating behavior of obese patients showed that the nature of nutrition in almost half (48,0%) of obese women was irrational and excessive (3,8% in the control group), and 12,8% of patients abused various tonic drinks. Obese women are undoubtedly at high risk for developing complications during pregnancy.

Keywords: pregnant women, obesity, anthropometry, body mass index, nutrition.

For citation: Tagieva F.A. Characteristics of anthropometric indicators and eating behavior of pregnant women with obesity. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(2):149–152. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-149-152>

For correspondence: Tagiyeva Fakhriya Alamdar qizi — PhD. in medicine, assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology II; e-mail: Fahriyaalamdar@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.11.19
Accepted 24.12.19

В последние десятилетия серьезной медико-социальной и экономической проблемой является избыточная масса тела и ожирение, актуальность ее определяется высокой распространенностью во всем мире [1]. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн человек с диагнозом «ожирение» [2].

Проблема ожирения привлекает внимание исследователей, потому что данное заболевание является основным компонентом метаболического синдрома. В рамках изучения метаболического синдрома чрезвычайный интерес представляют женщины репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением [3, 5]. Ожирение у женщины в течение беременности увеличивает

риск развития преэклампсии, гипертензии, гестационного диабета, фетальной макросомии, развития в послеродовом периоде центрального ожирения у матери, постоперационных инфекций, тромбозов [4].

Питание беременной женщины влияет не только на состояние ее организма, но и на полноценное развитие и здоровье будущего ребенка. Пищевой статус матери определяет риск развития ожирения в детстве и ассоциированных с ним хронических заболеваний в дальнейшей жизни. Женщины, вступающие в период беременности с избыточной массой тела или набирающие избыточный вес во время беременности, закладывают основу для передачи эпидемии ожирения из поколения в поколение [6]. В связи с вышеизложенным ясно, что беременность представляет собой особую ситуацию, когда сбалансированное питание необходимо как для матери, так и для внутриутробного плода.

Целью исследования явилось изучение антропометрических показателей и оценка пищевого поведения у беременных с ожирением.

Материал и методы

Материалом исследования явились данные, полученные при наблюдении за 213 беременными женщинами с абдоминальным ожирением, диагностированным до наступления беременности (основная группа). Контрольную группу составили 80 женщин, имевшие до беременности нормальный индекс массы тела.

Обследование включало в себя анализ анкетных данных, сбор анамнеза по особенностям режима и рациона питания, наследственности по ожирению.

При постановке на диспансерный учет по беременности в сроке до 10 нед. всем женщинам проводили стандартное антропометрическое исследование с измерением массы тела (в кг) и роста (в см). Антропометрия, проводимая однократно в I триместре, включала измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Вычисляли отношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ). Ожирение диагностировали на основании расчета показателя ИМТ, оцененного по весоростовым показателям при первом визите по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. ИМТ или индекс Кетле использовали в качестве высокоинформативного и простого показателя, отражающего состояние питания человека. Критерием включения пациенток в основную группу было значение ИМТ выше 25 кг/м^2 . В контрольную группу вошли женщины с ИМТ от $18,5$ до 25 кг/м^2 . Ожирение расценивалось как абдоминальное при ОТ более 80 см и отношении ОТ/ОБ $\geq 0,85$.

Обследование также включало измерение уровня артериального давления (АД), которое измерялось в положении сидя с упором для спины после 10-минутного отдыха на правой руке. Измерение АД выполнялось три раза с интервалом в 1 мин. Далее рассчитывалось среднее АД из двух последних измерений.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ MedCalc для

биомедицинских исследований. Оценку полученных результатов проводили методами статистического описания и проверки статистических гипотез. Для сравнения нормально распределенных величин использовался *t*-критерий Стьюдента, в случае отличия распределения от нормального применялся непараметрический критерий Манна–Уитни (*U*-критерий). Данные для параметрического распределения представлены в виде среднего значения измеряемой величины и стандартной ошибки ($M \pm m$) и коэффициента корреляций Пирсона (*r*). Критерием статистической значимости считали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распространенность ожирения среди беременных основной группы была рассмотрена в зависимости от возраста и числа родов.

Средний возраст женщин основной группы был равен $29,8 \pm 0,54$ года, контрольной группы — $25,7 \pm 0,47$ года. Распространенность ожирения в зависимости от возраста представлена на рисунке.

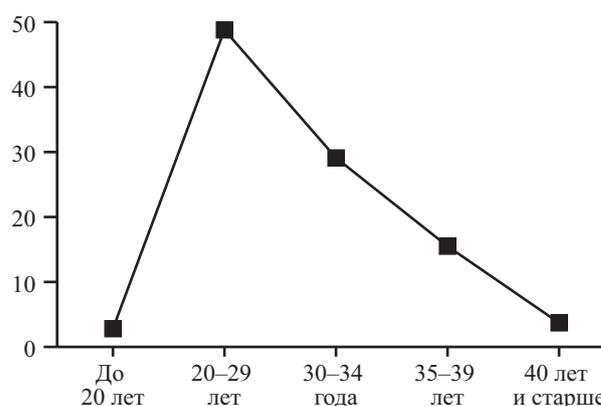
С целью определения взаимосвязи между весом и возрастом беременной женщины нами был проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Переменные возраста и веса были количественными, имели нормальное распределение, между ними имелась слабая прямая корреляционная связь ($r = 0,11$; $p > 0,05$).

По числу родов: многорожавшие (число родов 3 и более — 44,6%; первородящие — 26,3%, повторнородящие — 29,1% (рисунок).

Проведенный нами корреляционный анализ между переменными веса и числа родов показал наличие слабой прямой корреляционной связи ($r = 0,12$; $p > 0,05$).

При проведении анализа различий антропометрических показателей между изучаемыми группами беременных были выявлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по параметрам веса, ИМТ, отношения ОТ/ОБ. Результаты расчетов представлены в таблице.

Наиболее простым и доступным методом диагностики ожирения является определение ИМТ. На-



Ожирение у беременных различного возраста (в %)

Оригинальные исследования

ряду с другими антропометрическими измерениями, его используют в качестве первичного маркера для диагностики ожирения в период гестации. Среднее значение ИМТ у беременных основной группы составило $39,5 \pm 0,57$ кг/м², что в 1,6 раза превышало данный показатель у женщин контрольной группы ($24,1 \pm 0,34$ кг/м², $p < 0,05$). Избыточный вес наблюдался у всех беременных основной группы ($103,0 \pm 1,38$ кг). У женщин контрольной группы средний вес тела составил $62,1 \pm 0,87$ кг ($p < 0,05$).

При сравнении антропометрических показателей у беременных основной группы выявлены более высокие значения индекса ОТ/ОБ, что соответствует абдоминальному типу распределения жировой ткани. У беременных с ожирением соотношение ОТ/ОБ соответствовало $0,90 \pm 0,004$, что достоверно превышало значение этого показателя у женщин контрольной группы ($0,83 \pm 0,004$, $p < 0,05$).

По данным нашего исследования, в числе обследованных беременных с ожирением также были пациентки с артериальной гипертензией ($n = 88$). Средние значения систолического АД (САД) у них составили 151,2 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 94,6 мм рт. ст. В контрольной группе женщин — 100,8 мм рт. ст. и 64,4 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД ($p < 0,05$).

У беременных с ожирением и артериальной гипертензией результаты проведенного анализа не показали значимой корреляционной связи между весом и возрастом ($r = 0,20$; $p > 0,05$) и весом и числом родов ($r = 0,33$; $p > 0,05$). Проведенный корреляционный анализ между переменными веса и АД показал наличие слабой прямой корреляционной связи ($r = 0,22$; $p > 0,05$).

Характеристика антропометрических параметров у женщин обследованных групп ($M \pm m$) (min-max)

Антропометрический параметр	Основная группа ($n = 213$)	Контрольная группа ($n = 80$)
Возраст, годы	$29,8 \pm 0,54^*$ (19–44)	$25,7 \pm 0,47$ (17–39)
Рост, см	$161,6 \pm 0,56$ (146–176)	$160,6 \pm 0,59$ (148–171)
Вес, кг	$103,0 \pm 1,38^*$ (72–145)	$62,1 \pm 0,87$ (46–82)
ИМТ, кг/м ²	$39,5 \pm 0,57^*$ (26,3–55,3)	$24,1 \pm 0,34$ (17,8–32,5)
ОТ, см	$90,0 \pm 0,73^*$ (70–101)	$73,4 \pm 0,48$ (67–84)
ОБ, см	$99,1 \pm 0,72^*$ (82–114)	$88,1 \pm 0,65$ (76–103)
ОТ/ОБ	$0,90 \pm 0,004^*$ (0,79–0,99)	$0,83 \pm 0,004$ (0,76–0,90)
САД, мм рт. ст.	$151,2 \pm 1,64^*$ (130–200)	$100,8 \pm 0,87$ (80–120)
ДАД, мм рт. ст.	$94,6 \pm 1,56^*$ (60–140)	$64,4 \pm 0,71$ (60–80)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

В исследовании был проведен ретроспективный анализ прибавки массы тела у женщин обеих групп наблюдения. На прибавку веса после первой беременности указывали 80 (37,5%) женщин основной и 38 (47,5%) контрольной группы. Общая прибавка массы тела после первой беременности была выше у женщин основной группы и составила 6,4 (3–10) кг в сравнении с женщинами контрольной группы, у которых масса тела увеличилась на 4,6 (3–7) кг ($p < 0,05$). На прибавку веса после второй беременности указывали 73 (34,3%) женщины основной и 36 (45,0%) контрольной группы. Общая прибавка массы тела после второй беременности была выше у женщин основной группы и составила 6,6 (4–11) кг в сравнении с женщинами контрольной группы, у которых масса тела увеличилась на 4,8 (3–7) кг ($p < 0,05$). На прибавку веса после третьей беременности указывали 60 (28,2%) женщин основной и 6 (7,6%) контрольной группы ($p < 0,05$). Общая прибавка массы тела после второй беременности также была выше у женщин основной группы и составила 6,4 (2–12) кг в сравнении с женщинами контрольной группы, у которых масса тела увеличилась на 5,0 (3–7) кг ($p < 0,05$). В послеродовом периоде прибавка массы тела в среднем составила $3,9 \pm 0,11$ (1,2–7) кг у пациенток основной группы и $1,9 \pm 0,05$ (1,2–3,0) кг у женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

Анализ влияния наследственности на развитие нарушений жирового обмена показал, что у 84,0% беременных основной группы один или оба родителя также страдали избыточной массой тела/ожирением.

Согласно анкетным данным было установлено, что у обследованных беременных женщин основной группы имеются различные нарушения в образе жизни: нерациональное питание, недостаточное пребывание на свежем воздухе, низкая двигательная активность.

Оценка пищевого поведения пациенток с ожирением включала контроль количества пищи. Было установлено, что характер питания практически у половины (48,0%) женщин с ожирением был нерациональным и избыточным (3,8% в контрольной группе), также 12,8% пациенток злоупотребляли различными тонизирующими напитками ($p < 0,05$). Большая часть обследованных женщин ввиду постоянного неконтролируемого чувства голода между основными приемами пищи употребляли высококалорийные углеводсодержащие продукты (сдобная выпечка, конфеты). Низкую физическую активность имели 91,2% женщин основной группы, тогда как в контрольной группе на этот факт указывали 10,0% женщин ($p < 0,05$).

Таким образом, проблема нерационального питания беременных и связанных с ней акушерских и перинатальных осложнений остается актуальной. В то же время питание является управляемым фактором риска многих акушерских и перинатальных осложнений. Не менее важна проблема ожирения при беременности, так как сопутствующие этому состоянию метаболиче-

ские нарушения могут существенно усугубляться при неправильном пищевом поведении и создавать неблагоприятный фон для нормального течения беременности и развития плода.

Вывод

Женщины с ожирением, несомненно, являются группой высокого риска по развитию осложнений в период беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов Е.Е., Рапопорт С.И. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Клиническая медицина*. 2016;94(5):333–8.
2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. 2015;311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
3. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г. и др. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(1):21–7.
4. Тимошина И.В. Клинические особенности течения и исходов беременности у женщин с ожирением и чрезмерным увеличением

массы тела во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:57–63.

5. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(2):6184–223.
6. Pendelowski K.P.T. Maternal Obesity and Inflammatory Mediators: A Controversial Association. *Am. J. Reproduct. Immunol.* 2017;77(5):12674.

REFERENCES

1. Achkasov E.E., Rapoport S.I. Obesity: a modern view of the problem. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(5):333–8. (in Russian)
2. WHO. Obese and overweight. Newsletter. 2015;311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
3. Simanenkov V.I., Tikhonov S.V., Ilyashevich I.G. et al. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2017;9(1):21–7. (in Russian)
4. Timoshina I.V. Clinical features of the course and outcomes of pregnancy in women with obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;12:57–63. (in Russian)
5. Jung U.J., Choi M.S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(2):6184–223.
6. Pendelowski K.P.T. Maternal Obesity and Inflammatory Mediators: A Controversial Association. *Am. J. Reproduct. Immunol.* 2017;77(5):12674.

Поступила 17.11.19
Принята в печать 24.12.19

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Королев М.А., Лetyагина Е.А., Банщикова Н.Е.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ НА ФОНЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРОСТАТЫ

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

Паранеопластические синдромы (ПНС) диагностируются у 7–10% больных со злокачественными новообразованиями. Наиболее часто ПНС сопровождают бронхогенный рак легкого, рак молочной железы, нефрокарциному, рак яичников, предстательной железы, матки. Неопластический процесс может стать причиной как острой, так и хронической воспалительной реакции с патологическими изменениями соединительной ткани и сосудов в различных органах и системах. Диагностика паранеопластических синдромов нередко трудна. Вместе с тем определенные признаки, выявляемые у больных с ревматическими масками неоплазм, должны вызвать у врача-ревматолога онкологическую настороженность. К числу таких признаков относятся возникновение ревматической патологии в нетипичном возрасте; отсутствие полового диморфизма, типичного для многих ревматических заболеваний; несоответствие тяжести клинических проявлений общему состоянию больного и показателям активности воспалительного процесса; отсутствие отдельных клинических и лабораторных признаков, типичных для того или иного ревматического заболевания; появление новых, не свойственных данному ревматическому заболеванию симптомов. В качестве клинического примера, иллюстрирующего сложность диагностики, в данной статье описан клинический случай ревматической полимиалгии на фоне аденокарциномы предстательной железы у мужчины 74 лет.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия; паранеопластический синдром; аденокарцинома простаты.

Для цитирования: Королев М.А., Лetyагина Е.А., Банщикова Н.Е. Ревматическая полимиалгия на фоне аденокарциномы простаты. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):153–156. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-153-156>

Для корреспонденции: Банщикова Надежда Евгеньевна — врач-ревматолог, мл. науч. сотр. лаборатории патологии соединительной ткани; e-mail: nadib1990@mail.ru

Korolev M.A., Letyagina E.A., Banshchikova N.E.

RHEUMATIC POLYMYALGIA ON THE BACKGROUND OF PROSTATE ADENOCARCINOMA

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

Paraneoplastic syndromes diagnosed in 7–10% of patients with malignancies in general. PNS accompany bronchogenic lung, breast, ovarian, prostate, kidney and uterus cancers most often. Neoplastic process can cause by both the acute and the chronic inflammatory response with pathologic changes of the connective tissues and vascular in various organs and systems. Diagnosis of paraneoplastic syndromes is difficult often. However, some signs should cause of rheumatologist the oncologic alertness, which were found in patients with rheumatic masks of neoplasms. Among such signs include: the occurrence of rheumatic diseases in an abnormal age; the absence of sexual dimorphism, is typical of many rheumatic diseases; the difference between the severity of clinical manifestations and the general condition of the patient with an index of inflammatory activity; the absence of separate clinical and laboratory signs typical one or another rheumatic disease; the appearance of new symptoms, not characteristic of the rheumatic diseases.

As a clinical example to illustrate the difficulty of diagnosis, this article describes a clinical case of adenocarcinoma of the prostate in 74-year-old men presenting as polymyalgia rheumatica.

Keywords: polymyalgia rheumatic; paraneoplastic syndrome; adenocarcinoma of the prostate.

For citation: Korolev M.A., Letyagina E.A., Banshchikova N.E. Rheumatic polymyalgia on the background of prostate adenocarcinoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):153–156. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-153-156>

For correspondence: Nadezhda Y. Banshchikova — rheumatologist, junior research associate in Laboratory of the connective tissue pathology; e-mail: nadib1990@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Banshchikova N.E., <http://orcid.org/0000-0003-0900-1600>

Korolev M.A., <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Letyagina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-6275-2924>

Received 20.11.19
Accepted 24.12.19

Паранеопластические синдромы (ПНС) диагностируются у 10–15% больных со злокачественными новообразованиями [1, 2] и часто являются первыми

признаками заболевания. ПНС отличаются большим разнообразием клинических проявлений — от моноорганных (мигрирующий тромбофлебит, суставной син-

дром, синдром Рейно, нейропатии, анемия, поражение почек) до системных, нередко имитирующих известные нозологические формы (дерматомиозит, полимиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит и проч.) [2, 3].

В отечественной литературе эта проблема впервые была освещена в работах Е.М. Тареева и Н.А. Мухина, в которых были описаны неспецифические реакции у больных опухолями различной локализации, изучены механизмы реализации паранеопластических реакций, в том числе иммунные [3]. Одной из таких форм ПНС может быть ревматическая полимиалгия (РП).

РП — наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание пожилых людей, характеризующееся интенсивной болью стереотипной локализации (область шеи, плечевой и тазовый пояс), утренней скованностью и значительным повышением лабораторных показателей воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [4, 5].

Клинические проявления РП встречаются при таких неоплазиях, как рак почки, желудка, легкого, бронхов, толстого кишечника, поджелудочной железы, матки и яичников, и ряде онкогематологических заболеваний [6–8]. Паранеопластическая РП обычно протекает атипично: возраст дебюта заболевания может быть менее 50 лет, активность воспаления может быть минимальной или полностью отсутствовать. Клинические симптомы заболевания также нередко утрачивают типичные характеристики: отмечается асимметричность локализации болевого синдрома, вовлечение в процесс только одной области опорно-двигательного аппарата, нечеткая утренняя скованность. Заболевание может быть рефрактерно к терапии преднизолоном и полностью регрессировать при резекции опухоли [8].

Крупное исследование, проведенное в Великобритании и опубликованное в 2013 г., показало, что наличие РП на 69% повышает риск обнаружения злокачественных новообразований в первые 6 мес. после постановки диагноза [9]. Данное обстоятельство требует от ревматолога предельной онкологической настороженности.

Иллюстрацией вышеизложенного может служить следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больной А., 74 года. В июне 2014 г. без видимой причины на фоне полного здоровья остро появились боли и скованность в области плечевых суставов. В течение двух недель в процесс последовательно вовлеклись мелкие суставы кистей, появились боли и скованность в мышцах шеи и бедер. Болевой синдром имел симметричный характер, был максимально выражен в утренние часы, утренняя скованность продолжалась до 4 ч. Отмечалось умеренное ограничение подвижности в плечевых и тазобедренных суставах, снижение силы хвата в кистях. Резко нарушился сон, пациент был вынужден проводить первую половину дня в постели.

Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты без четкого эффекта. При амбулаторном обследовании на себя обращало внимание: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) < 0,5 ЕД/мл (норма < 5 ЕД/мл); ревматоидный фактор (РФ) 20 МЕ/мл (норма < 30 МЕ/мл), СОЭ 6 мм/ч (по методу Вестергрена), СРБ 6,0 мг/л (норма 0–5,0 мг/л). На рентгенограммах кистей и стоп признаков эрозивного артрита выявлено не было. Для дальнейшего обследования и лечения в октябре 2014 г. пациент был госпитализирован в клинику НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирска.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, обусловленное выраженным болевым синдромом, локализованным в шейном отделе позвоночника, плечевом поясе, в области бедер, утренней скованностью продолжительностью до 4 ч, ограничением подвижности в суставах плечевого и тазового пояса, суставах кистей. Уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 67 мм, число болезненных суставов было 13 из 28, число припухших суставов 4 из 28, общая оценка состояния здоровья, по мнению пациента — по ВАШ, составила 42 мм, СОЭ 6 мм/ч (по Вестергрону), СРБ 6,0 мг/л (норма 0–6,0 мг/л).

Учитывая характерную клиническую картину, был установлен диагноз ревматической полимиалгии и начата терапия преднизолоном в дозе 15 мг/сут, которая дала быстрый положительный клинический эффект.

Был произведен расчет упрощенного индекса активности ревматической полимиалгии (simplified disease activity index polymyalgia rheumatica — SDAIPMR) [10], который до начала терапии преднизолоном составил 37,6 (высокая степень активности), а после — 9,6 (средняя степень активности).

Однако обращало на себя внимание отсутствие в истории болезни пациента повышения уровня СОЭ и непостоянное незначительное повышение концентрации СРБ, что не соответствует наиболее часто используемым в клинической практике диагностическим критериям ревматической полимиалгии EULAR/ACR, 2012 [11], и по J.G. Jones, B.L. Hazleman [12], заставляло думать о вторичной природе РП. Коллегиально было принято решение о расширении программы обследования для исключения опухолевого процесса.

Пациенту были выполнены эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, рентгенография грудной клетки в двух проекциях, которые не выявили патологических изменений. При проведении пальцевого исследования прямой кишки отмечено асимметричное увеличение объема предстательной железы. К обследованию было добавлено определение простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови и трансректальное ультразвуковое исследование простаты. Выявлен высокий уровень ПСА как за счет связанной формы — 69,1 нг/мл (норма 0–3,17 нг/мл), так и за счет свободной формы — 4,84 нг/мл (0–0,42 нг/мл). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнено на аппарате

Voluson E8 Expert с использованием трансректального датчика. При исследовании в левой периферической зоне выявлено округлое гиперэхогенное гетерогенное образование диаметром $12 \times 11 \times 11$ мм, гетерогенное за счет множественных гиперэхогенных эхоплотных включений. Образование деформировало капсулу предстательной железы (рис. 1). Также регистрировались признаки диффузно-узлового увеличения простаты с множественными гиперэхогенными включениями размером до 4 мм переходных зон (рис. 2). Урологом установлен диагноз «рак предстательной железы», в условиях Новосибирского областного клинического онкодиспансера выполнена мультифокальная игольчатая биопсия простаты. Гистологически верифицирован диагноз аденокарциномы простаты, сумма баллов по шкале Глисона равна 6. Верифицирован рак предстательной железы T₂N₀M₀. В итоге пациенту была диагностирована РП на фоне рака предстательной железы. В ходе дальнейшего наблюдения в условиях специализированного отделения проводилось противоопухолевое лечение: инициирована терапия агонистами лютеинизирующего гормона (бусерелин 3,75 мг внутримышечно №3) и нестероидными антиандрогенами (флутамид 250 мг по 1 таб. 3 раза день в течение



Рис. 1. В левой периферической зоне округлое гиперэхогенное гетерогенное образование, деформирующее капсулу

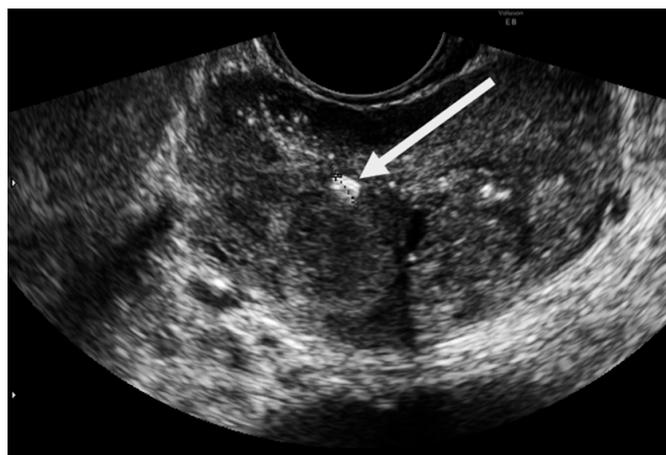


Рис. 2. Гиперэхогенные включения переходных зон

трех месяцев). Региональное и отдаленное метастазирование были исключены по данным остеоцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии малого таза с контрастированием.

На фоне терапии преднизолоном в дозе 15 мг была отмечена выраженная положительная динамика основных симптомов РП (объем движений восстановлен, купирована утренняя скованность, число болезненных суставов 1 из 28, число припухших 0 из 28). Через 3 мес. начат процесс медленного снижения дозы преднизолона до полной отмены препарата. Через 6 мес. от начала лечения все клинические проявления РП полностью купировались.

Пациент наблюдается у онкоуролога, связь с пациентом поддерживается. Проспективное пятилетнее наблюдение показало отсутствие рецидивирования как признаков ревматической полимиалгии, так и симптомов рака предстательной железы.

Обсуждение

Согласно литературным данным, наиболее частыми «ревматологическими масками» рака простаты являются узелковый полиартериит, системная склеродермия, ДВС-синдром [13]. В то же время имеется ряд описаний клинических случаев ревматической полимиалгии на фоне рака предстательной железы. Все они иллюстрируют нетипичное течение РП с наличием выраженной слабости, торпидной лихорадки, значений СОЭ < 40 или > 100 мм/ч, повышением уровня щелочной фосфатазы, повышением ПСА, плохим ответом на глюкокортикоиды [14, 15].

В дополнение к злокачественным новообразованиям ряд других нетипично протекающих ревматологических и неревматических заболеваний может имитировать (маскировать) РП. Они включают в себя ревматоидный артрит, ремитирующий серонегативный симметричный синовит, сопровождающийся мягким отеком, системную красную волчанку, спондилоартриты, воспалительные миопатии, васкулиты, инфекционный эндокардит, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, стеноз шейки матки, болезнь Паркинсона [6, 7, 16]. Данное обстоятельство серьезным образом затрудняет дифференциальную диагностику РП со злокачественными новообразованиями.

Ключами к правильной диагностике, кроме уже описанных выше атипичных симптомов РП, могут служить история заболевания, семейный анамнез онкологических заболеваний, углубленный медицинский осмотр, направленный на выявление наиболее распространенных неоплазий, анализ клинического течения заболевания, который включает в себя оценку зависимости болевого синдрома в области плечевого и тазового пояса от активных движений, продолжительность и выраженность утренней скованности, наличие лихорадки, дистального артрита, выявление безболезненных лимфатических узлов, цитопении, незрелых клеток в анализах периферической крови, монокло-

нальных гаммапатий, повышение мышечных ферментов, гематурии и неадекватной реакцией на стероиды [4, 13].

Активно обсуждается вопрос, насколько широко должны использоваться методы магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики с использованием аппаратов экспертного класса, а также серологические маркеры опухолей [13, 17].

Описанный нами клинический случай является примером атипичного течения РП с отсутствием выраженной воспалительной активности заболевания в виде ускорения СОЭ (на амбулаторном этапе — 6 мм/ч, в отделении 12 мм/ч) и повышения СРБ (на амбулаторном этапе и в отделении — 6,0 мг/л). Необходимо отметить, что на момент проведения дифференциальной диагностики у пациента полностью отсутствовали дизурические явления, и верификация диагноза рака простаты стала возможной в результате проведения широкого онкологического скрининга с использованием методов медицинской визуализации органов и тканей высокого разрешения и серологических маркеров опухолей. Учитывая данное обстоятельство, мы считаем целесообразным определение уровня ПСА и проведение ректального исследования у всех пациентов мужского пола с подозрением на РП, особенно с атипичной клинико-лабораторной картиной заболевания.

Заключение

Наше наблюдение подтверждает возможность развития симптомов РП на фоне аденокарциномы предстательной железы и демонстрирует сложность диагностики данного состояния и необходимость включения злокачественных новообразований в круг дифференциального диагноза. Успешная терапия онкологического заболевания является важным условием полного регресса признаков паранеопластического синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (остальные источники см. в REFERENCES):

3. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. Паранеопластические нефропатии. *Нефрология. Руководство для врачей* / под ред. И.Е. Тареевой, М., Медицина. 2000..
8. Насонова В.А., Насонов Е.Л. *Ревматология. Национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010:622–33.

REFERENCES

1. Bojinca V., Janta I. Rheumatic diseases and malignancies. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(4):364–71.
2. Manger B., Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(11):662–70.
3. Mukhin N.A., Khasabov N.N. Paraneoplastic nephropathies. *Nephrology. Guide for doctors*. ed. I.E. Tareeva, Moscow, Meditsina, 2000. (in Russian)
4. Partington R.J., Muller S., Helliwell T. et al. Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: A population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1750–56.
5. Neshner G., Breuer G.S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: 2016 update. *Rambam. Maimonides. Med. J.* 2016;7(4).
6. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrua C., Salvarani C., Olivieri I., Hunder G.G. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. *J. Rheumatol.* 2000;27(9):2179–84.
7. Soubrier M., Dubost J.J., Ristori J.M. Polymyalgia rheumatica: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):599–605.
8. Nasonova V.A., Nasonov E.L. *Ревматология. Национальное руководство*. GEOTAR-Media 2010: 622–33. (in Russian)
9. Muller S., Hider S.L., Belcher J. et al. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(10):1769–73.
10. Leeb B.F., Bird H.A. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(10):1279–83.
11. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:484–92.
12. Jones J.G., Hazleman B.L. Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1981;40(1):1–5.
13. Alias A.I., Rodriguez E.J., Bateman H.E., Sterrett A.G., Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. *Bull. NYU Hospital for Joint Dis.* 2012;70(2):109–14.
14. Kane I., Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2003;42(2):385–7.
15. Randazzo C.T., Bernard A.W., Rund D.A. Metastatic prostate cancer mimicking polymyalgia rheumatica. *Case Reports Emergency Med.* 2011;2011:695320.
16. Ceccato F., Una C., Regidor M., Rillo O., Babini S., Paire S. Conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Reumatol. Clin.* 2011;7(3):156–60.
17. Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001;13(1): 62–6.

Конференции, съезды, симпозиумы

© ПОПОВА Л.В., 2020

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ТРОМБОЗОВ 2019 И 22-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ ТРОМБОЗОВ, ГЕМОРРАГИЙ И ПАТОЛОГИИ СОСУДОВ ИМ. А.А. ШМИДТА И Б.А. КУДРЯШОВА

То, что тромбозы ежегодно уносят из жизни миллионы жителей планеты Земля, хорошо известно. Всемирный день тромбозов (WTD — word thrombosis day) отмечается каждый год 13 октября в день рождения Рудольфа Вирхова (1821–1902), немецкого врача и патологоанатома, пионера в области изучения тромбоза, называемого «отцом современной патологии». Именно он ввел такие понятия, как «тромбоз», «тромбоэмболия легочной артерии», создал концепцию тромбообразования и определил три основные его причины — повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и повышенная способность к внутрисосудистому свертыванию крови у отдельных лиц.

Тромбоз лежит в основе трех основных причин смерти — инфаркта миокарда, инсульта и тромбоэмболии легочной артерии. Эти тромботические явления приводят либо к внезапной смерти, либо к ухудшению качества жизни. Тромбоз может развиваться у любого человека независимо от его местожительства или местоположения, этнической или расовой принадлежности и может произойти в любом возрасте и в любое время. Во всем мире цифры смертности от тромбозов громады: так, 1 из 4 человек умирает именно от явлений, вызванных тромбозом.

Создание Всемирного дня тромбоза было направлено на повышение осведомленности населения и медицинских организаций об опасности тромбозов, о причинах их возникновения, факторах риска, признаках, симптомах и методах их профилактики и лечения. Все эти знания необходимы в конечном счете для сокращения смертности и инвалидности, вызываемых тромбозом, и поддержания глобальной цели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — сокращения смертности от неинфекционных заболеваний на 25% к 2025 г.

Всемирный день тромбозов (WTD) — глобальное движение, которое было задумано Международной ассоциацией тромбоза и гемостаза (ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis) для того, чтобы обратить внимание на тромбоз как актуальную и растущую проблему здравоохранения; оно основано в 2014 г. В первом же проведении этого дня приняли участие более 200 организаций по всему миру, что, без сомнения, увеличило информированность о тромбозах населения мира и медицинской общественности с по-

мощью специальных мероприятий, образовательных форумов и широкого освещения в СМИ и социальных сетях.

За 5 лет кампания, посвященная Всемирному дню тромбоза, охватила более 3 млрд человек в ходе 9 тыс. мероприятий почти в 100 странах мира.

В нашей стране 6-му Всемирному дню тромбозов было приурочено проведение XXII Национального конгресса Российской ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки имени А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова. Международный конгресс «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» (11–12 октября 2019 г.) и Международная образовательная школа ISTH (9–10 октября 2019 г.) были организованы и проведены Российской ассоциацией тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки (президентом которой является профессор, заслуженный деятель науки РФ И.Н. Бокарев) совместно с Главным военно-медицинским управлением Министерства обороны РФ и Военно-медицинской академией имени С.М. Кирова (начальник академии — член-корреспондент РАН А.Я. Фисун), а также Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

В работе конгресса приняли участие ведущие ученые Швеции, Сербии, Белоруссии, Нидерландов, Великобритании, США, Италии, Бельгии и нашей страны — из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Ярославля, Томска, Читы, Екатеринбурга, Саратова и других городов.

Международная образовательная школа Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) проводится в России совместно с Российской ассоциацией тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки имени А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова уже в третий раз. В Санкт-Петербурге выступили профессора Роберт Ариенс (R. Ariens, Великобритания), Анна Фаланга (A. Falanga, Италия), Ханс Декман (H. Deckmyn, Бельгия), Коэн Хемкер (Нидерланды).

Профессор Р. Ариенс, руководитель отдела открытий и трансляционных наук Университета Лидса (Великобритания), в двух своих выступлениях изложил современные представления о структуре и функции кровяного сгустка при тромбозе и гемостазе и новой

структуре кровяного сгустка в фибриновой биопленке. Х. Декман, профессор лаборатории исследования тромбоза Католического университета Левена, затронул вопросы взаимодействия тромбоцитов и их роли в тромбообразовании, а также о современном состоянии и последних достижениях в изучении тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры. Профессор А. Фаланга, заведующая отделением иммуногематологии и трансфузионной медицины, а также Центром тромбоза и гемостаза в больнице имени Папы Джованни XXIII (Бергамо, Италия), свои выступления посвятила механизму возникновения рак-ассоциированного тромбоза и его гемостазиологическим биомаркерам.

XXII Национальный конгресс состоял из 6 заседаний, в ходе которых было представлено более 50 докладов.

Разработать новые методы лечения и профилактики тромбозов невозможно без понимания механизмов тромбообразования и знания факторов риска. Аспекты различных звеньев процесса гемокоагуляции, механизмы развития были подробно рассмотрены в докладах А.В. Мазурова, З.А. Габасова, И.С. Мельникова.

Известным фактором риска развития тромбозов являются тромбофилии. В своих докладах Е.К. Гаврилов, Т.М. Решетняк коснулись именно этого направления. Состояние системы гемокоагуляции при различных нозологиях было предметом изучения Е.В. Ефремовой, Л.Н. Наврузовой, А.В. Аршинова.

Для грамотного лечения тромбозов и геморрагий необходима их точная и своевременная диагностика. Этой проблеме были посвящены сообщения И.И. Тютрина, Д.А. Бояринова, А.В. Ильича, Л.И. Патрушева.

В настоящее время пока еще нет идеальных тестов для контроля противотромботической терапии новыми оральными антикоагулянтами. Один из перспективных методов диагностики в этой области — тест генерации тромбина. Разработчик данного метода профессор К. Хемкер (Маастрихт, Нидерланды) рассказал о возможности своего теста в роли подбора персонализированной дозировки этих лекарств. Кроме того, своим опытом применения этого теста поделились Л.П. Папаян, Д.М. Пучиньян

Инфаркт миокарда — ведущая причина смерти в развитых странах. Лечение лиц, у которых развился острый коронарный синдром, является приоритетом органов здравоохранения. Современным методом лечения данной патологии служит реваскуляризация, которая должна быть проведена как можно быстрее. Вопросы лечения атеротромбоза коронарных артерий были освещены в докладах А.Г. Обрезана, Н. Антониевича (Белград, Сербия) и Г.Г. Хубулавы.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — третья причина гибели людей после инсульта и инфаркта. Ежедневно 1600 лиц во всем мире погибает от ТЭЛА. Вопросам диагностики, применения тромболитиков, антикоагулянтов, хирургического лечения, профилактики ТЭЛА были посвящены два заседания, на кото-

рых выступили А.П. Медведев, Ю.В. Овчинников, М.В. Зеленев, Б.Н. Котив, Л.В. Попова, В.Л. Булатов, А.Н. Петров и др.

На конгрессе было акцентировано внимание на часто пропускаемых и плохо диагностируемых ТЭЛА и тромбозах глубоких вен. Было отмечено, что в результате этих заболеваний возможно развитие посттромботического синдрома и хронической посттромботической легочной гипертензии. Этому вопросу были посвящены доклады М.Р. Кузнецова и Е.М. Липницкого.

В области лечения и профилактики тромбозов в последнее десятилетие был достигнут огромный прогресс. В течение почти 60 лет варфарин, антагонист витамина К, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 1954 г., оставался единственным вариантом амбулаторного лечения. Начиная с 2010 г. в нашу практику вошли пять прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), которые, как представляется, имеют лучший профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Особенности применения этих препаратов в клинической практике, у различных групп пациентов, а также лабораторного контроля были посвящены сообщения Т.Б. Кондратьевой, А.Н. Кучмина, С.В. Бондарчука, Н.И. Гуляева и др.

ПОАК — более удобные препараты для домашнего применения с меньшим количеством лекарственного взаимодействия, но они также могут вызвать кровотечение. Профессор В.В. Тыренко сделал блистательный доклад о лечении кровотечений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, где осветил современные взгляды на эту проблему.

Одним из тяжелых осложнений гепаринотерапии является гепарининдуцированная тромбоцитопения. Профессор Й. Антонович (Стокгольм, Швеция) рассказал об опыте ее лабораторной диагностики в Каролинском госпитале Стокгольма.

Влиянию тромбозов и геморрагий на здоровье женщин также были посвящены многие доклады. Д. Микевич (Белград, Сербия) сообщила о причинах развития геморрагического синдрома у женщин. А.П. Мельников с коллегами проанализировал вопросы гематологического мониторинга акушерских и экстрагенитальных осложнений у беременных.

К сожалению, тромбозы развиваются не только у взрослых, но и у детей. Прогресс в лечении тромбозов у детей не столь заметен. Недавно в США специальная организация FDA выпустила первое в истории одобрение антикоагулянта, действие которого направлено на уменьшение рецидивов симптоматического венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) у детей. Им стал дальтепарин натрия, который был одобрен более 20 лет назад с теми же показаниями для взрослых пациентов. Но, несмотря на существование множества вариантов лечения, дети с ВТЭ получают лечение на основании рекомендаций для взрослых. При этом лечение юных пациентов является сложной задачей. Вопросы диагностики и ле-

чения тромбозов у детей с онкопатологией (В.В. Дмитриев, Минск), а также тромбозов у новорожденных (Н.Н. Кузнецов, Т.Б. Аболина) также были освещены на конгрессе.

В рамках конгресса был проведен симпозиум «Актуальные вопросы диагностики и лечения тромбоцитопений», модераторами которого стали профессора В.В. Тыренко, С.В. Волошин, А.В. Мазуров. На нем были заслушаны доклады А.С. Полякова, К.В. Козлова, Я.А. Носкова.

Геморрагические заболевания и синдромы представляют собой неоднородную по этиологии, патогенезу и течению группу заболеваний, которые также могут быть опасны для жизни пациентов. Эти вопросы были темой докладов В.В. Протошака, И.И. Дзидзавы и И.В. Маркова.

В завершение конгресса была проведена Генеральная ассамблея Российской ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки имени А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова, на которой президентом был профессор И.Н. Бокарев, вице-президентом —

профессор В.В. Тыренко, генеральным секретарем — К.Г. Гурия.

XXII Национальный конгресс «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» вызвал большой интерес в медицинских кругах. Его посетило более 300 участников — врачи различных специальностей, специалисты в этой области, научные работники, студенты. Все участники конгресса получили в подарок новую книгу «Оральные антикоагулянты», изданную Ассоциацией тромбозов, геморрагий и патологии сосудов в помощь практическому врачу и написанную Л.В. Поповой, Т.Б. Кондратьевой, Т.В. Козловой и И.Н. Бокаревым.

Подводя итоги работы конгресса, необходимо отметить и оценить самым высоким баллом ту громадную работу, которую проделал оргкомитет под руководством профессора И.Н. Бокарева, Военно-медицинская академия в лице профессоров А.Я. Фисуна, Б.Н. Котива, В.В. Тыренко, а также девелопментская организация «Смартфарма» и ее руководитель В.В. Медникова.

Л.В. Попова

Рецензии

© ШЕПТУЛИН А.А., 2020

Я.С. Циммерман. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ СОВРЕМЕННЫХ КОНЦЕПЦИЙ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ.

Пермь: ПГМУ, 2019. 132 с.

Новая монография известного российского терапевта и гастроэнтеролога Я.С. Циммермана содержит объективную оценку ряда положений, существующих в современной гастроэнтерологии. В 1-й главе автор подвергает обоснованной критике концепцию о ведущей роли инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии язвенной болезни и рака желудка, полагая, что эта инфекция является лишь одним из многих этиологических факторов данных заболеваний. Подтверждением такого взгляда служит, в частности, наблюдающийся в последнее десятилетие рост частоты *H.pylori*-негативных случаев язвенной болезни.

Обсуждая во 2-й главе патогенетические, клинические и терапевтические аспекты поражений желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), автор считает неудачным распространенный термин «НПВП-гастропатия» и предлагает использовать вместо него термин «НПВП-гастрит», поскольку при этой форме патологии имеются все признаки воспаления слизистой оболочки желудка.

3-я глава посвящена постхолецистэктомическому синдрому. В ней отмечается некоторая неопределенность этого термина, приводится оригинальная рабочая классификация нарушений, возникающих после операции холецистэктомии, рассматриваются особенности их диагностики и лечения.

В 4-й главе обсуждаются вопросы лекарственных поражений печени, включающие в себя варианты их возникновения, классификацию, диагностику и лечение. Важное место отводится заболеваниям печени, которые могут возникнуть при беременности (внутрипеченочному холестазу беременных, острой жировой

дистрофии печени беременных, HELLP-синдрому), а также особенностям течения беременности при заболеваниях печени и желчного пузыря.

В 5-й главе рассматриваются патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты фиброза печени — патологического процесса, которому лишь в последние годы стало уделяться внимание в работах, посвященных патологии печени. Автор рассматривает фиброз печени как универсальный клиничко-морфологический синдром, встречающийся при различных заболеваниях печени и занимающий промежуточное положение между хроническим гепатитом и циррозом печени.

Наконец, 6-я глава посвящена синдрому печеночной энцефалопатии. В ней обсуждаются вопросы, связанные с определением данного состояния, его этиологией и патогенезом, классификацией, клиникой, диагностикой и лечением.

Следует отметить принципиальную позицию автора по целому ряду положений, справедливо полагающему, что при разработке тех или иных рекомендаций следует пользоваться не решениями согласительных совещаний, а принципами доказательной медицины. Кроме того, нужно подчеркнуть, что многие вопросы, которые рассматриваются в монографии, чрезвычайно актуальны и, кроме того, недостаточно известны широкому кругу практических врачей. Книга написана прекрасным языком, читается легко и с большим интересом. Не вызывает сомнений, что она принесет большую пользу как ученым, занимающимся изучением различных проблем гастроэнтерологии, так и практическим врачам.

А.А. Шептулин (Москва)