

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

e-mail: miarubl@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

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

Формат 60 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2023

Том 101, № 12

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — 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

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

О.И. ВИНОГРАДОВ — д-р. мед. наук,
проф.

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук, проф.

В.Г. ДЕМИХОВ — д-р мед. наук, проф.

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

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

Е.В. КРЮКОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.М. ЛИЛА — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

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

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

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

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

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук, проф.

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — канд. мед. наук,
доцент

С.Н. ПЕРЕХОДОВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦЫН — 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.

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

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук, доцент

Н.И. СТУКЛОВ — д-р мед. наук

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.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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)

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

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

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

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

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

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

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

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

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

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2023

Volume 101, № 12

EDITORIAL BOARD:

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

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — 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

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD, DSc,
prof.

G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.

O.I. VINOGRADOV — MD, PhD, DSc, prof.

V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. DEMIKHOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

A.A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.

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

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

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

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

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

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

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, docent

M.B. PATSENKO — MD, PhD, docent

S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc,
prof., corresponding member of RAS

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVITSYN — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc,
prof.

V.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

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

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc, docent

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.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

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

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

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)

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

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

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

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

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2023

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

- Зайцев А.А.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — клинические рекомендации **601**
- Захаров И.С., Колпинский Г.И., Бескровный С.В.* Постменопаузальный остеопороз — междисциплинарная проблема современной медицины **607**
- Николаева А.В., Дударев М.В., Пименов Л.Т., Резник Е.В.* Современные достижения и проблемы в терапии первичного гипотиреоза **613**

Оригинальные исследования

- Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Гришина И.Ф., Вихарева А.А., Рябинина А.В.* Структурно-геометрические варианты ремоделирования левых камер сердца и диастолическая функция левого желудочка у пациенток в поздней постменопаузе с дефицитом витамина D **623**
- Панова Е.И., Морозова Е.П.* Структура нарушений сердечного ритма у пациентов с ожирением **630**
- Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Зубеев П.С., Зубеева Г.Н., Юманова Е.С.* Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции у пациентов с кардиоваскулярной патологией **637**

В помощь практическому врачу

- Карапетыан Т.А., Доршакова Н.В., Пешкова И.В.* К вопросу о влиянии пандемии COVID-19 на заболеваемость внебольничной пневмонией на примере региона европейского севера России **643**
- Шкurenko Ю.В., Ибатов А.Д., Трофимова С.Ю.* Актуальные вопросы патогенеза и профилактики преэклампсии **651**

Заметки и наблюдения из практики

- Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., Баулина О.А.* Возможности циторедуктивных операций при рецидивирующем абдоминальном болевом синдроме у онкобольных, протекающем под маской острого панкреатита **657**
- Альпидовская О.В.* Случай летального исхода пациента с синдромом Марфана после повторного инфицирования SARS-CoV-2 **662**

Reivews and lectures

- Zaitsev A.A.* Novel coronavirus infection (COVID-19) — clinical recommendations **601**
- Zakharov I.S., Kolpinsky G.I., Beskrovny S.V.* Postmenopausal osteoporosis — an interdisciplinary problem of modern **607**
- Nikolaeva A.V., Dudarev M.V., Pimenov L.T., Resnik E.V.* Modern achievement and issues in primary hypothyroidism treatment **613**

Original investigations

- Shambatov M.A., Izmozherova N.V., Popov A.A., Grishina I.F., Vikhareva A.A., Ryabinina A.V.* Morphometric variants of remodeling and diastolic function of the left ventricle in late postmenopausal patients with vitamin D deficiency **623**
- Panova E.I., Morozova E.P.* Structure of cardiac rhythm disorders in patients with obesity and associated with it dyslipidemia as an arrhythmogenic factor **630**
- Eliseeva L.Yu., Borovkova N.Yu., Zubeev P.S., Zubeeva G.N., Yumanova E.S.* Factors of poor prognosis for new coronavirus infection in patients with cardiovascular pathology **637**

Guidelines for practitioners

- Karapetyan T.A., Dorshakova N.V., Peshkova I.V.* On the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of community-acquired pneumonia on the example of the region of the European North of Russia **643**
- Shkurenko Yu.V., Ibatov A.D., Trofimova S.Yu.* Current aspects of the pathogenesis and prevention of preeclampsia **651**

Notes and observations from practice

- Baulin A.A., Averyanova L.A., Baulin V.A., Baulina O.A.* The possibilities of cytoreductive operations in recurrent abdominal pain syndrome in cancer patients, occurring under the mask of acute pancreatitis **657**
- Alpidovskaya O.V.* A case of death in a patient with Marfan syndrome after re-infection with SARS-CoV-2 **662**

Сукмарова З.Н., Зоткин Е.Г. Терапия нарушений ритма сердца, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, противовоспалительными средствами

665

Sukmarova Z.N., Zotkin E.G. Treatment of heart rhythm disturbances associated with SARS-CoV-2 infection with anti-inflammatory drugs

История медицины

Крынюков П.Е., Абашин В.Г. Русские офицеры и военные врачи в парагвайской армии

675

Krynyukov P.E., Abashin V.G. Russian officers and military doctors in the Paraguayan Army

Симоненко В.Б., Сацкевич В.Н., Абашин В.Г. Врач, учитель и ученый (к 100-летию Виктора Павловича Баскакова)

679

Simonenko V.B., Satsukevich V.N., Abashin V.G. Doctor, teacher, scientist (on the 100th anniversary of Viktor Pavlovich Baskakov)

Юбилей

Владимир Иванович Стеклов (к 60-летию со дня рождения)

682

Vladimir Ivanovich Steklov (on his 60th birthday)

Указатель статей, опубликованных в 2023 г.

683 Index of articles published in 2023

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

Обзоры и лекции

© ЗАЙЦЕВ А.А., 2023

Зайцев А.А.^{1,2}

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) — КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105229, Москва, Россия

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», 125080, Москва, Россия

Лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в настоящее время является важной задачей практического здравоохранения. Это связано с широким и неоправданным применением антимикробных препаратов, использованием нерациональных схем противовирусной терапии. Также до сих пор продолжается дискуссия в отношении применения системных глюкокортикостероидов, моноклональных антител. В данной публикации на основании данных исследований и собственных клинических наблюдений представлены клинические рекомендации по фармако-терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; фармакотерапия; противовирусные препараты; глюкокортикостероиды; моноклональные антитела; клинические рекомендации.

Для цитирования: Зайцев А.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — клинические рекомендации. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):601–606. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-601-606>

Для корреспонденции: Зайцев Андрей Алексеевич — e-mail: a-zaitcev@yandex.ru

Andrey A. Zaitsev^{1,2}

NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) — CLINICAL RECOMMENDATIONS

¹Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russia, 105229, Moscow, Russia

²Medical Institute of Continuing Education Russian Biotechnological University, 125080, Moscow, Russia

The treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) is the cornerstone of practical healthcare. This is due to the widespread and unjustified use of antimicrobial drugs, the use of irrational antiviral therapy schemes. Also, the discussion regarding the use of systemic glucocorticosteroids and monoclonal antibodies continues to this day. In this publication, based on research data and own clinical observations, clinical recommendations for COVID-19 pharmacotherapy are presented.

Keywords: COVID-19; pharmacotherapy; antiviral drugs; glucocorticosteroids; monoclonal antibodies; clinical recommendations.

For citation: Zaitsev A.A. Novel coronavirus infection (COVID-19) — clinical recommendations. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):601–606. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-601-606>

For correspondence: Andrey A. Zaitsev — e-mail: a-zaitcev@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.05.2023 / Accepted 30.05.2023

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 до настоящего времени является актуальной проблемой практического здравоохранения. Следует признать, что до сих пор, несмотря на впечатляющие успехи в создании новых противовирусных препаратов, заболеваемость имеет вспышечный характер, а летальность в случае тяжелого течения остается крайне высокой. На наш взгляд, основная проблема в ведении больных состоит в отсутствии у практических врачей четкого понимания сути заболевания, а также — в отсутствии четких и понятных алгоритмов фармакотерапии. Это, впрочем, объясняется объективными причинами (нет серьезной доказательной базы по целым направлениям патогенетической фарма-

котерапии, не отработаны критерии назначения лекарственных средств и проч.), что и послужило поводом для написания настоящего обзора.

В основе COVID-19 лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные временные промежутки от дебюта инфекции развивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких [1–3]. Его клинико-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. В связи с этим целесообразно

выделять формы заболевания без поражения и с поражением основного органа «мишени» — легких, используя при этом термин не «пневмония», а «повреждение» или «вирусное поражение» [2–4]. Это дает возможность дистанцировать изменения легких у пациентов с COVID-19 от тех, которые имеются при «классической» пневмонии. Такие состояния, как ОРДС, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии, стоит рассматривать как осложнения заболевания. В этом случае и нозокомиальная бактериальная пневмония находит свое законное место в осложнениях болезни, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии. И конечно сепсис, септический шок развиваются вследствие присоединения бактериальной инфекции. В итоге сформулированный диагноз в полной мере отражает клиническое представление о больном, становится основой для обоснованного рационального выбора диагностических и лечебных решений.

Клинические варианты COVID-19:

- иннаппарантная (субклиническая) форма;
- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- вирусное поражение легких;
- вирусное поражение других органов и систем.

Осложнения: острая дыхательная недостаточность (ОДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), нозокомиальная пневмония, тромбозы/тромбоэмболии артерий и/или вен, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.

Пример формулировки диагноза

Основное заболевание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60%). U07.1

Осложнения. ОРДС, ОДН. Нозокомиальная пневмония, вызванная *K. pneumoniae*, тяжелое течение.

Такая формулировка диагноза дает полное представление о заболевании, а специалист получает достаточно информации для обоснования и начала стартовой терапии. Она складывается из нескольких направлений. Это противовирусное лечение, если срок заболевания не превышает 5 сут, противовоспалительная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия.

Подтвержденный случай COVID-19

Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

Фармакотерапия COVID-19

Противовирусные препараты. Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются: молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир и ремдесивир [1].

Молнупиравир в рамках исследований продемонстрировал достоверное снижение риска госпитализации

или смерти по сравнению с группой плацебо [5], а также благоприятный профиль безопасности.

В основе механизма действия препарата нирматрелвира лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса. Ритонавир выступает в качестве фармакокинетического бустера, помогает замедлить метаболизм или распад нирматрелвира с целью сохранения его активности в течение более длительного времени и в более высоких концентрациях.

Результаты исследований демонстрируют, что применение препарата нирматрелвир + ритонавир снижает риск госпитализации и смерти на 89% (в течение 3 дней от появления симптомов) и на 88% (в течение 5 дней от появления симптомов) по сравнению с плацебо [6]. Не было зарегистрировано случаев смерти по сравнению с плацебо у негоспитализированных пациентов высокого риска с COVID-19.

Лечение противовирусными препаратами — молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир — должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Ремдесивир доступен в форме для внутривенного введения, в связи с чем может использоваться в стационарных условиях. Курс лечения 5 дней по 200 мг внутривенно в первый день, затем по 100 мг внутривенно в каждый последующий день перед выпиской в течение максимум 4 дополнительных дней [7]. В клинических исследованиях ремдесивир характеризовался снижением частоты привлечения ИВЛ [8], снижением смертности у пациентов, которым не проводилась ИВЛ [7].

Рекомендации

Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения¹, как можно раньше (в течение 5 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение противовирусной терапии молнупиравиром или препаратом нирматрелвир + ритонавир.

Госпитализированным пациентам с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в ИВЛ, как можно раньше (в течение 7 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется назначение терапии ремдесивиром.

Патогенетическая противовоспалительная терапия

Глюкокортикостероиды. Госпитализированным пациентам с COVID-19 с поражением легких и явлениями острой дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 90\%$) рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов (дексаметазон, метилпреднизолон).

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом, они угнетают все фазы воспаления, синтез

¹ Факторы риска тяжелого течения COVID-19 — пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.).

широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС [9–13].

Комментарий

Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19 как в амбулаторно-поликлинических, так и стационарных условиях. Профилактическое применение ГКС, равно как и раннее назначение (в первые 5 сут заболевания при отсутствии показаний) также не рекомендовано.

Для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 с поражением легких и дыхательной недостаточностью могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон 6–20 мг/сут внутривенно в зависимости от тяжести состояния пациента за 1–2 введения; метилпреднизолон 125 мг (введение внутривенно каждые 12 ч) или 250–500 мг (введение внутривенно одномоментно).

Максимальная доза ГКС применяется в течение 3–4 сут, а затем снижается при стабилизации состояния (купирование лихорадки, стабильное снижение уровня СРБ, активности АЛТ и/или АСТ, ЛДГ сыворотки крови) на 20–25% на введение/сутки в первые 2-е суток, далее — на 50% каждые 1–2-е сутки до полной отмены. Терапия ГКС более 10 сут не рекомендована.

Пациенты, получающие ГКС, должны находиться под наблюдением на предмет возникновения побочных эффектов. К ним относятся: гипергликемия, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ.

ГКС необходимо применять с осторожностью при:

- сахарном диабете;
- гипертонической болезни;
- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ожирении;
- признаках активной бактериальной инфекции;
- тромботических нарушениях.

Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется системной гиперовоспалительной реакцией с выраженным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов, получившей название «цитокиновый шторм». По современным представлениям, этот процесс является ведущей причиной развития тяжелых поражений легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Важная роль в развитии патологического воспаления при коронавирусной инфекции принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6) — это плеiotропный цитокин, который является одним из лабораторных маркеров активности воспалительной реакции при COVID-19. Учитывая это, препараты, воздействующие на систему ИЛ-6, рядом авторов указываются как ключевые в терапии тяжелых и среднетяжелых форм коронавирусной инфекции.

В настоящее время известны результаты многочисленных сравнительных исследований, которые продемонстрировали, что применение ингибитора рецепторов

ИЛ-6 тоцилизумаба сопровождается снижением потребности в ИВЛ и лучшей выживаемостью больных с тяжелым течением COVID-19 [14–17]. В исследовании STOP-COVID [17] изучалась эффективность тоцилизумаба (3924 пациента с COVID-19 в ОРИТ, из которых 433 получили тоцилизумаб в течение первых 2 дней после госпитализации), отмечено, что общая летальность во всех группах составила 39,3%, 28,9% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе сравнения. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти по сравнению с контролем. В плацебо-контролируемом исследовании EMPACTA, включившем 379 больных с тяжелым течением COVID-19, отмечено снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти на 44% по сравнению с группой плацебо. В то же время летальность через 28 дней существенно не отличалась между группами (10,4% и 8,6%, соответственно) [18]. Таким образом, это исследование показало, что тоцилизумаб позволяет избежать перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19, но не снижает летальность.

Таким образом, ориентируясь в первую очередь на результаты сравнительных исследований и реальную клиническую практику, можно рекомендовать использование ингибитора рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаба при ведении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 с целью купирования явлений «цитокинового шторма».

Другим представителем данной группы является левилимаб — рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании CORONA была доказана эффективность и безопасность левилимаба у тяжелобольных пациентов с COVID-19, не требующих ИВЛ. По данным исследования было зафиксировано достижение клинического улучшения на 14-й день наблюдения у 63,1% пациентов с диагнозом коронавирусного поражения легких тяжелого течения, получавших левилимаб однократно подкожно в дозе 324 мг в комбинации со стандартной терапией (СТ) ($n = 103$), по сравнению с 42,7% пациентов в группе СТ и плацебо ($n = 103$). Кроме того, у пациентов из группы левилимаба начиная с 13-го дня отметили более высокую частоту выписки из стационара, составившую 53,9% по сравнению с 39,1% в группе плацебо. При этом частота нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами [19].

Таким образом, использование моноклональных антител ингибиторов рецептора интерлейкина-6 рассматривается как потенциальный метод лечения и предупреждения осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19.

При консолидированном анализе применения левалимаба в реальной практике ряда учреждений разных регионов РФ у 438 пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, которым введение препарата осуществлялось в дозе 324 мг подкожно или внутривенно, процент выписанных пациентов варьировал от 93,8 до 100%. Выявлено, что внутривенное введение оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект. По мере применения препарата наблюдались снижение потребности в оксигенотерапии и переводе в ОРИТ и сокращение длительности госпитализации при раннем введении вне зависимости от степени поражения легких. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности левалимаба при введении внутривенно и подкожно. Для пациентов, у которых имеются ограничения по применению ГКС, важны выводы, что монотерапия левалимабом по эффективности сопоставима с комбинацией левалимаб + ГКС, но имеет лучшую переносимость и безопасность. Отмечено, что при раннем применении левалимаба у пациентов с КТ 1–3, получивших терапию в первые 2-е суток госпитализации, наблюдалось снижение риска неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ/летальный исход/поздняя выписка из стационара) более чем на 80% [20].

Таким образом, в актуальные схемы патогенетической терапии коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных со среднетяжелым течением COVID-19 и имеющих факторы риска тяжелого течения, при наличии патологических изменений в легких по результатам компьютерной томографии возможно включение блокатора рецептора интерлейкина-6 [20–21].

Рекомендация 1

Госпитализированным пациентам с среднетяжелой и тяжелой инфекцией COVID-19, признаками дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии и/или иных методов респираторной поддержки, в дополнение к противовоспалительной терапии (ГКС), рекомендуется введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 (левалимаба или тоцилизумаба).

Условная рекомендация 2

Госпитализированным пациентам с COVID-19, лихорадкой выше 38 °С более 5 сут в случае наличия у пациента факторов риска прогрессирующего течения COVID-19, при уровне С-реактивного белка более 30 мг/л и/или уровне ИЛ-6 более 30 пк/мл может быть рассмотрено введение ингибитора рецепторов к ИЛ-6 левалимаба.

Симптоматическое лечение

Жаропонижающие препараты. Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам с гипертермией выше 38 °С, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью.

Комментарий

Применение НПВС может быть рекомендовано только с симптоматической целью для достижения жаропонижаю-

щего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. Кроме того, с практической точки зрения следует помнить о том, что назначение НПВС может дезориентировать врача в оценке эффективности проводимой терапии.

Рекомендованы к применению парацетамол 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза 1500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза 1200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол и ибупрофен [22]. Данные препараты лишены ряда побочных эффектов, свойственных остальным НПВП (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, бронхоспазм, нарушение картины периферической крови и проч.).

Не рекомендуется назначение селективных НПВС вследствие возможных побочных явлений.

Противокашлевые препараты. Кашель у пациентов с COVID-19 встречается более чем в 60% случаев [1, 23]. Кашель, как правило, непродуктивный (сухой), причем, как у больных с легким течением, так и у пациентов с поражением легких и дыхательной недостаточностью. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 кашель приводил к серьезным, а порой и фатальным последствиям. Нередкими являлись случаи развития пневмоторакса, эпизодов десатурации на фоне кашля. В настоящее время известно, что развитие кашля при SARS-CoV-2-инфекции обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [23–25]. Под воздействием повреждающего действия вируса эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления, включая брадикинин и гистамин. Они в свою очередь могут действовать на рецепторы и ионные каналы на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая формирование потенциала действия и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [23–25]. Учитывая, что большое количество сенсорных окончаний блуждающего нерва начинаются в эпителии и субэпителиальной слизистой оболочке дыхательных путей, их раздражение приводит к появлению сухого кашля [25–26].

Комментарий

У больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с жалобами на непродуктивный (сухой) мучительный кашель, значительно нарушающий качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), рекомендовано назначение противокашлевого средства с симптоматической целью (бутамират, леводропропизин, ренгалин).

Это крайне важный вопрос, так данные о реальной практике изобилуют назначением мукоактивных средств, тогда как, учитывая механизм их действия, целесообразность применения мукоактивных средств при COVID-19 представляется сомнительной, ввиду практически полного отсутствия продукции бронхиального секрета, что подтверждается морфологическими изменениями в бронхолегочной системе при данной инфекции. И только лишь при тяжелом течении COVID-19, при раз-

витии геморрагических инфарктов легких и тромбозов легочных сосудов при минимальных десквамативных поражениях трахеи и бронхов иногда может возникать выделение серозно-гнояного экссудата, обусловленное в подавляющем числе случаев присоединением внутрибольничной инфекции у пациентов, находящихся на инвазивной ИВЛ [23, 27].

В этой связи для лечения сухого кашля при COVID-19 должны использоваться противокашлевые препараты [1, 23, 27–29] — бутамират, леводропропизин, комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину, а в значительно более редких случаях при наличии мокроты (присоединение бактериальной инфекции) — мукоактивные средства.

Антибактериальная терапия

COVID-19, как и любая другая вирусная инфекция, не является показанием для применения антибиотиков [30]. В патогенезе поражения легких при COVID-19 лежат иммунные механизмы — синдром активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия.

Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Известно, что вторичная инфекция у больных с COVID-19 развивается в среднем в 17,6% [31]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится ИВЛ. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет порядка 17 дней. В метаанализе 24 исследований, включавших 3338 пациентов, частота бактериальной коинфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9%; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32].

Комментарий

Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправданно только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции: появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более 0,5 нг/мл, повышение уровня лейкоцитов крови более 10 тыс./мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией).

Таким образом, наиболее оправданным, если не единственным показанием к назначению антибиотиков у больных с COVID-19 является нозокомиальная инфекция.

Применение антибиотиков у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне течения COVID-19 проводится по общим правилам — с учетом тяжести состояния пациента, преморбидного фона, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов этиологической диагностики и, конечно, на основании результатов микробиологического исследования. В терапии могут использоваться следующие антибактериальные препараты: имипенем/циластатин, меропенем, биапенем, дорипенем, пиперациллин/тазобактам, поли-

миксин В или полимиксин Е (только в комбинации), ванкомицин, линезолид, тигециклин, фосфомицин (только в комбинации), цефтазидим/авибактам, цефепим/сульбактам, азтреонам (в комбинации с цефтазидимом/авибактамом) и др.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А., Баранова Н.Н., Бойко Е.А., Брико Н.И., Васильева И.А., Гончаров С.Ф., Даниленко Д.М., Драпкина О.М., Зайцев А.А., Исаева И.В., Качанова Н.А., Лиознов Д.А., Лобзин Ю.В., Малеев В.В., Маманова Н.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации*. Москва, 2022. [Avdeev S.N., Adamyan L.V., Baranov A.A., Baranova N.N., Boyko E.A., Briko N.I., Vasilyeva I.A., Goncharov S.F., Danilenko D.M., Drapkina O.M., Zaitsev A.A., Isaeva I.V., Kachanova N.A., Lioznov D.A., Lobzin Yu.V., Maleev V.V., Mamanova N.A. et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Temporary methodological recommendations*. Moscow, 2022. (In Russian)].
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;6:76–80. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Kryukov E.V., Golukhova E.Z., Rybka M.M. Practical experience of managing patients with a new COVID-19 coronavirus infection in a hospital (preliminary results and recommendations). *Attending physician*. 2020;6:76–80. (In Russian)].
3. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):84–86. [Zaitsev A.A. Letter to the editor. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(2):84–86. (In Russian)]. DOI: 10.36488/смас.2020.2.84-86
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Пащенко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudryashov O.I., Chernetsov V.A., Kryukov E.V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital. methodological recommendations. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. (In Russian)].
5. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M., Musungaie D. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N. Engl. J. Med*. 2021:386.
6. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., et al. EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2022;386:1397–408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
7. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: Final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399:1941–1953.
8. Ali K., Azher T., Baqi M., Binna A., Borgia S., Carrier F.M., Cavayas Y.A., Chagnon N., Cheng M.P., Conly J. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: A randomized controlled trial. *Can. Med. Assoc. J*. 2022;194:E242–E251.
9. Johnson R., Vinetz J. Dexamethasone in the management of COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m2648. DOI: 10.1136/bmj.m2648
10. Munch M., Myatra S. et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. DOI: 10.1001/jama.2021.18295
11. Papamanoli A., Yoo J., Grewal P. et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest*. 2021;51(2):e13458. DOI: 10.1111/eci.13458

12. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. с соавт. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и химиотерапия*. 2020;22(2):88–91. [Zaitsev A.A., Golukhova E.Z., Mamalyga M.L. et al. Efficacy of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russian)]. DOI: 10.36488/смаc.2020.2.88-91
13. Webb S., Higgins A., McArthur C. Glucocorticoid Dose in COVID-19: Lessons for Clinical Trials During a Pandemic. *JAMA*. 2021;326(18):1801–1802. DOI: 10.1001/jama.2021.16438
14. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e474–8.
15. Menzella F., Fontana M., Salvarani C. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Crit. Care*. 2020;24:589.
16. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D. et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;80(2):1–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218243
17. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med*. 2020 Oct 20. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252
18. Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. URL: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm>
19. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res*. 2021;70(10–12):1233–46. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5
20. Горodin В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., Ванюков А.А., Чумакова Ю.Е. Об эффективности профилактической терапии левилимабом при COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):14–23. [Gorodin V.N., Moissova D.L., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Chumakova Yu.E. Features of proactive anti-inflammatory therapy with levilimab in COVID-19. *Infectious diseases*. 2021;19(3):14–23. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-14-23
21. Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. с соавт. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):7–13. [Tavlueva E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A. et al. The use of levilimab in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) in real clinical practice. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30(3):7–13. (In Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37
22. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2008;8:10–13. [Zaitsev A.A. Treatment of acute respiratory viral infections. *The attending physician*. 2008;8:10–13. (In Russian)].
23. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор). *Пульмонология*. 2022;32(2):232–238. [Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaitsev A.A. Cough with a new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy (review). *Pulmonology*. 2022;32(2):232–238. (In Russian)].
24. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526
25. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;198(7):868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC
26. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol*. 2020;598(23):5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276
27. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2015. [Zaitsev A.A., Okovity S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. Cough: Methodological recommendations for doctors. Moscow: GVKG named after N.N. Burdenko. 2015. (In Russian)].
28. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020;2:78–86. [Zaitsev A.A. Cough: problems and solutions. *Practical pulmonology*. 2020;2:78–86. (In Russian)].
29. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля. *Практическая пульмонология*. 2021;2:65–74. [Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Feigelman S.N. Study of the effectiveness of levopront in the treatment of unproductive cough. *Practical pulmonology*. 2021;2:65–74. (In Russian)].
30. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С. с соавт. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;11:4. [Maleev V.V., Zaitsev A.A., Yakovlev S.V., Kozlov R.S. et al. On the use of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020;11:4. (In Russian)].
31. Chedid M., Waked R. et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(5):570–576.
32. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect*. 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

Поступила 15.05.2023 / Принята к печати 30.05.2023

Информация об авторе/Information about the author

Зайцев Андрей Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, главный пульмонолог Минобороны России, главный пульмонолог ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ
Andrey A. Zaitsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of Russia, Chief Pulmonologist of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Head of the Department of Pulmonology with a course in Allergology, Medical Institute for Continuing Education of the Russian Biotechnological University (BIOTECH University)

Захаров И.С.¹, Колпинский Г.И.², Бескровный С.В.¹

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ — МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

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

²ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, Кемерово, Россия

Постменопаузальный остеопороз является важной междисциплинарной проблемой современной медицины. В представленной лекции освещены современные подходы к диагностике, прогнозированию и лечению данной патологии. Ведущую роль в выявлении остеопоротических изменений играют лучевые методы диагностики, определяющие уровень минеральной плотности кости — эквивалент костной массы. С целью изучения метаболических нарушений костной ткани используются лабораторные методы, оценивающие активность синтеза и резорбции кости. При прогнозировании остеопоротических переломов широко распространена модель FRAX, которая оценивает вероятность возникновения переломов в ближайшие 10 лет, основываясь на наличии факторов риска. Учитывая многофакторность формирования остеопоротических изменений, необходим комплексный подход к лечению данного заболевания. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов, препаратами первой линии терапии должны рассматриваться бисфосфонаты. В качестве препаратов второй линии могут выступать деносуаб, ромосозумаб, терипаратид. Кроме того, учитывая ключевую роль гипоестрогении в развитии постменопаузального остеопороза, важное место в профилактике и лечении остеопоротических изменений занимает использование препаратов менопаузальной гормональной терапии. Важным аспектом, определяющим эффективность лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом, является необходимость взаимодействия врачей различных специальностей, включая гинекологов, эндокринологов, ревматологов, травматологов, врачей лучевой и лабораторной диагностики.

Ключевые слова: *постменопаузальный остеопороз; климактерические расстройства; гипоестрогения; минеральная плотность кости; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; бисфосфонаты; менопаузальная гормональная терапия.*

Для цитирования: Захаров И.С., Колпинский Г.И., Бескровный С.В. Постменопаузальный остеопороз — междисциплинарная проблема современной медицины. *Клиническая медицина.* 2023;101(12):607–612.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-607-612>

Для корреспонденции: Захаров Игорь Сергеевич — e-mail: isza@mail.ru

Igor S. Zakharov¹, Gleb I. Kulpinsky², Sergey V. Beskrovny¹

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS — AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM OF MODERN

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

²Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 650056, Kemerovo, Russia

Postmenopausal osteoporosis is an important interdisciplinary problem of modern medicine. The presented lecture highlights modern approaches to the diagnosis, prognosis and treatment of this pathology. The leading role in the detection of osteoporotic changes is played by radiation diagnostic methods that determine the level of bone mineral density - the equivalent of bone mass. In order to study metabolic disorders of bone tissue, laboratory methods are used that evaluate the activity of bone synthesis and resorption. When predicting osteoporotic fractures, the FRAX model is widely used, which determines the likelihood of fractures in the next 10 years, based on the presence of risk factors. Given the multifactorial nature of the formation of osteoporotic changes, an integrated approach to the treatment of this disease is necessary. According to the recommendations of the European Society of Endocrinology, bisphosphonates should be considered as first-line therapy. Denosumab, romosozumab, teriparatide can be used as second-line drugs. In addition, given the leading role of hypoestrogenism in the development of postmenopausal osteoporosis, the use of menopausal hormone therapy preparations occupies an important place in the prevention and treatment of osteoporotic changes. An important aspect that determines the effectiveness of the treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is the need for interaction between doctors of various specialties, including gynecologists, endocrinologists, rheumatologists, traumatologists, doctors of radiation and laboratory diagnostics.

Keywords: *postmenopausal osteoporosis; climacteric disorders; hypoestrogenism; bone mineral density; dual energy X-ray absorptiometry; bisphosphonates; menopausal hormone therapy.*

For citation: Zakharov I.S., Kulpinsky G.I., Beskrovny S.V. Postmenopausal osteoporosis — an interdisciplinary problem of modern. *Klinicheskaya medicina.* 2023;101(12):607–612. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-607-612>

For correspondence: Igor S. Zakharov — e-mail: isza@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Постменопаузальный остеопороз по своим медицинским, социальным и экономическим последствиям является одной из значимых междисциплинарных проблем современной медицины [1, 2]. По распростра-

ненности остеопороз находится в числе лидеров среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии, сахарному диабету и онкопатологии [3, 4].

Остеопороз — это прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма и микроархитектуры костной ткани, низкой костной массой с закономерным увеличением хрупкости костей и подверженностью переломам. При этом в структуре остеопороза у женщин ведущее место по своей распространенности занимает постменопаузальный.

Патогенез постменопаузального остеопороза сложен и многообразен, ключевую роль играет снижение уровня эстрадиола на фоне возрастных функциональных изменений яичников. Эстрогены способствуют пролиферации остеобластов, при этом уменьшая активность остеокластов за счет блокировки синтеза лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), а также интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α [5]. Наступление как естественной, так и хирургической менопаузы ассоциировано с подавлением апоптоза остеокластов и, как следствие, с увеличением резорбции кости [6–9].

Существует целый ряд факторов, приводящих к формированию остеопоротических изменений [10, 11]. Эти факторы можно разделить на управляемые (модифицируемые) и неуправляемые (немодифицируемые). К управляемым факторам относятся: низкая физическая активность пациента, низкий индекс массы тела, курение, недостаточное потребление кальция и витамина D, прием лекарственных препаратов, приводящих к нарушению метаболизма в костной ткани, факторы внешней среды. В группу неуправляемых факторов включены: возраст, женский пол, наследственность, преждевременная менопауза, эндокринная патология, ассоциированная с гипофункцией яичников, прочие заболевания, влияющие на метаболизм костной ткани.

На основании клинических характеристик менопаузальные нарушения классифицируют на ранние, средневременные и поздние. Постменопаузальный остеопороз относится к поздним. Однако необходимо отметить, что данная градация весьма условна, так как известно, что выраженное уменьшение уровня минеральной плотности кости возникает уже в раннем постменопаузальном периоде.

Диагностика

Ключевой характеристикой остеопороза является снижение минеральной плотности кости (МПК) — эквивалента костной массы. В связи с этим при диагностике остеопоротических изменений важную роль играет использование классификации Международного общества клинической денситометрии (ISCD), основанной на определении МПК. Для оценки минеральной плотности кости наибольшее распространение в настоящее время получила двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) — рентгеновская денситометрия [12–14]. Методом DXA выполняется исследование суммарной двухмерной минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани. Общепринятыми зонами интереса при выполнении рентгеновской денситометрии являются I, II, III, IV поясничные позвонки, а также шейка бедра.

Для пациенток старше 50 лет используется T-критерий (T-score), который соответствует количеству стандартных отклонений от среднего показателя пика минеральной плотности кости молодых женщин. Оценка выполняется на основании рекомендаций ISCD: T-критерий, находящийся в границах от +2,5 до -1 SD, свидетельствует о нормальном уровне минеральной плотности костной ткани; если T-критерий определяется в диапазоне от -1 до -2,4 SD, говорят об остеопении, при остеопорозе T-критерий составляет -2,5 SD и ниже.

В дополнение к DXA с целью оценки микроархитектуры кости может быть использована программная оценка трабекулярной костной ткани (TBS) поясничного отдела позвоночника. Указанный способ рекомендуется применять для стратификации риска переломов у лиц с остеопеническими изменениями [15].

Ряд авторов считает целесообразным проводить оценку минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани по отдельности. По этой причине в диагностике остеопоротических изменений наряду с DXA нашла применение количественная компьютерная томография (Quantitative Computed Tomography, QCT) [16]. Зонами интереса при QCT являются позвоночник и шейка бедренной кости. Минеральная плотность кости в зависимости от программного обеспечения выражается в условных единицах Hounsfield (HU), в мг/см³ или в мг Са-На/мл (миллиграммах кальция гидроксиапатита на миллилитр). Существуют публикации, демонстрирующие более высокую чувствительность QCT по сравнению с DXA [17].

Помимо лучевых методов в диагностике остеопороза с целью оценки метаболических изменений костной ткани применяются лабораторные тесты [18–20]. Выделяют маркеры, отражающие костеобразование, и показатели, характеризующие резорбцию кости. Особенности костеобразования определяются уровнем остеокальцина, щелочной фосфатазы, карбокси- и аминотерминальных пропептидов проколлагена I типа. О резорбтивных изменениях кости свидетельствуют дезоксипиридинолин, N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными шивками, гидроксипролин, кальций в моче, а также тартрат-резистентная кислая фосфатаза в плазме крови.

Связь остеопоротических изменений с иными проявлениями менопаузальных расстройств

Воздействие эстрогенов в организме, включая влияние на костную ткань, реализуется посредством рецепторов Эра и Эрв. Костная ткань содержит обе изоформы указанных рецепторов. В связи с тем что различные клинические проявления климактерического синдрома характеризуются общими звеньями патогенеза, имея связь со снижением уровня эстрогенов, заслуживают внимания исследования, демонстрирующие изменение показателей МПК в зависимости от тех или иных постменопаузальных нарушений. Имеются публикации, описывающие связь депрессивных состояний у женщин в постменопаузальном периоде с более интенсивной по-

терей костной массы [21]. Вероятно, данная корреляция связана как с высоким уровнем стрессовых гормонов и цитокинов, так и со снижением физической активности и большей распространенностью курения у данных пациенток.

Большое значение в патогенезе климактерического синдрома имеет уменьшение уровня секреции мелатонина, который ответственен за регуляцию циркадных ритмов и выработку серотонина [22]. Встречаются публикации, отражающие связь тяжести менопаузального синдрома с уровнем мелатонина [23]. Также есть научные работы, описывающие влияние данного гормона на костную ткань [24, 25].

C.J. Crandall и соавт. [26], проведя исследование 2213 женщин, которые находились в перименопаузе, выявили обратную связь между уровнем минеральной плотности кости с вазомоторными нарушениями. В другом исследовании L. Pal и соавт. [27] отметили уменьшение уровня костной массы у женщин, страдающих вазомоторными расстройствами (ОШ = 9,94 [1,89–46,76]). Кроме того, K.I. Kwak и соавт. [28] определили отрицательную корреляцию между выраженностью климактерических нарушений, вазомоторных расстройств и показателями минеральной плотности кости. Проведенные исследования демонстрируют закономерность объединения различных по своим клиническим проявлениям климактерических нарушений в единый синдром, что связано с общими патогенетическими механизмами.

Прогнозирование остеопороза

В настоящее время существует несколько способов прогнозирования остеопоротических изменений [29]. В международной практике нашли применение следующие способы оценки риска развития остеопороза: Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI), Simple Calculated Osteoporosis Risk Assessment Estimation (SCORE), Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST). ORAI — способ прогнозирования остеопороза, который основывается на оценке возрастных, весовых показателей женщины, а также факта использования эстрогенсодержащих лекарственных препаратов. SCORE базируется на следующих факторах: возрасте, расовой принадлежности, наличии в анамнезе переломов, которые случились после 45 лет, диагностированного ревматоидного артрита, факте применения препаратов менопаузальной гормональной терапии. OST включает оценку возраста и массы тела пациентки.

С целью прогнозирования остеопоротических переломов используется модель FRAX (fracture risk assessment tool) [30, 31]. В основе FRAX лежит оценка таких факторов, как возраст, пол обследуемого, индекс массы тела, наличие переломов в анамнезе, переломов у ближайших родственников, курение, прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит и другие заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу, злоупотребление алкоголем и показатели минеральной плотности шейки бедренной кости. Необходимо отметить, что вычисление риска остеопоротических переломов может выполняться как

с учетом показателей рентгеновской денситометрии бедренной кости, так и без них.

В ряде случаев модель FRAX может являться основой при решении вопроса о необходимости проведения медикаментозной терапии остеопороза. Так, пациентке старше 65 лет, которая входит в группу высокого риска по возникновению перелома, необходимо рекомендовать антиостеопоротическую терапию даже в случаях нормальных показателей минеральной плотности кости. Женщинам моложе 65 лет при отсутствии в анамнезе переломов следует перед началом терапии оценить показатели минеральной плотности костной ткани. Наличие остеопоротического перелома в анамнезе уже само по себе является причиной для назначения медикаментозного лечения. Наряду с вышеперечисленными способами, как отмечалось выше, большое значение в оценке риска остеопоротических переломов имеет двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Ключевой задачей остеоденситометрии является оценка риска переломов на основании показателей МПК. Считается, что снижение показателей минеральной плотности кости поясничных позвонков на 1 SD увеличивает вероятность переломов позвонков в 2,3 раза, шейки бедренной кости — в 1,6 раза, костей предплечья — в 1,5 раза.

Лечение и профилактика

В 2019 г. Европейским обществом эндокринологов (European society of endocrinology, ESE) были определены следующие принципы тактики ведения пациенток с постменопаузальным остеопорозом: оценка вероятности возникновения переломов у женщин в постменопаузальном периоде должна выполняться с учетом инструментов, специфичных для каждой страны; при проведении терапии необходимо учитывать предпочтения пациенток; с целью снижения вероятности возникновения остеопоротических переломов помимо коррекции диеты и образа жизни необходимо применять медикаментозную терапию; при выборе терапии решение о назначении того или иного препарата следует принимать на основании соотношения риск/польза, учитывая профиль безопасности [32].

В настоящее время, учитывая особенности развития постменопаузального остеопороза, эксперты ESE рекомендуют женщинам с высоким риском переломов, находящимся в постменопаузе, начинать терапию с использования бисфосфонатов. Важно отметить, что при лечении препаратами данной группы остеопротективный эффект сохраняется в течение нескольких лет после прекращения приема препаратов. При применении бисфосфонатов необходимо оценивать риск возникновения переломов через 3–5 лет после начала терапии. В случае сохранения высокой вероятности переломов следует рекомендовать продолжить лечение. При низком или среднем риске необходимо рассмотреть возможность временного прекращения приема бисфосфонатов сроком до 5 лет. В случае перерыва в терапии бисфосфонатами оценка риска осуществляется с интервалом в 2–4 года. Данный подход способствует уменьшению вероятности развития побоч-

ных эффектов, ассоциированных с использованием данной группы лекарственных препаратов [33].

Помимо бисфосфонатов в лечении остеопороза может применяться лекарственный препарат, представляющий моноклональные антитела к лиганду рецептора ядерного фактора κ B (деносумаб) [34]. Деносумаб снижает активность формирования остеокластов и приводит к равнозначному остеопротективному влиянию как на трабекулярную, так и на кортикальную костную ткань. Вводится данный препарат подкожно каждые 6 мес., так как лечебный эффект сохраняется не более указанного срока. При этом оценка риска остеопоротических переломов должна выполняться через каждые 5–10 лет. В случае сохранения высокого риска следует продолжать лечение, а при необходимости — рассмотреть вопрос об использовании других антиостеопоротических препаратов. Важно отметить, что прекращение терапии деносумабом без последующего применения альтернативных антиостеопоротических препаратов приводит к значимому снижению костной массы уже через 18–24 мес. [35].

Альтернативой деносумабу является ромосозумаб. Т. Kobayakawa и соавт. (2021) [36] в ретроспективном обсервационном исследовании сравнили эффективность 12-месячного лечения деносумабом или ромосозумабом у пациенток с остеопорозом в постменопаузе.

С целью уменьшения вероятности возникновения переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде эксперты ESE также рекомендуют использовать селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [37]. Однако следует учитывать, что препараты данной группы могут способствовать развитию венозных тромбозов. Также необходимо отметить меньшее влияние селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов на уровень минеральной плотности костной ткани по сравнению с препаратами менопаузальной гормональной терапии.

К лекарственным препаратам, способствующим синтезу костной ткани, относятся паратгормон и паратгормон-родственные протеиновые аналоги. В России нашел применение терипаратид [38, 39]. Данная группа препаратов рекомендована к использованию у лиц с постменопаузальным остеопорозом, с высоким риском остеопоротических переломов, а также у пациенток с переломами позвоночника. Назначают паратгормон сроком до 2 лет с последующим переводом на другие антиостеопоротические препараты с целью сохранения уровня костной массы. Необходимо отметить, что при лечении препаратами данной группы имеются некоторые ограничения: первое — необходимость в ежедневных инъекциях, что неизбежно снижает приверженность лечению, второе — терипаратид является достаточно дорогостоящим препаратом, что также становится важным барьером.

Учитывая патогенетические аспекты развития остеопоротических изменений, при которых значимую роль играет гипостроения, важное место в лечении занимают препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В проведенном метаанализе было продемонстрировано снижение на 34% риска переломов позвонков

(OR = 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и на 29% риска переломов бедренной кости (OR = 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) при использовании препаратов МГТ [37]. В тоже время стоит отметить, что, согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов, МГТ должна применяться только у пациенток, перенесших гистерэктомию. Менопаузальная гормональная терапия как правило назначается женщинам в возрасте до 60 лет при наличии каких-либо климактерических нарушений с длительностью постменопаузального периода менее 10 лет, низком риске тромбоза глубоких вен, отсутствии инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы в анамнезе, а также при непереносимости бисфосфонатов и деносумаба.

В комплексной терапии и профилактике остеопороза рекомендуется сочетанное назначение препаратов кальция и витамина D. Важно указать, что антиостеопоротическое действие кальция реализуется как при поступлении в организм с пищевыми продуктами, так и в виде кальцийсодержащих препаратов. Применение добавок, содержащих кальций, считается доступным, малобюджетным и эффективным способом снижения риска остеопоротических переломов [40].

С целью оценки эффективности проводимого лечения остеопороза и изучения динамики изменений минеральной плотности кости используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позвоночника и бедренной кости с частотой 1 раз в 1–3 года. Наряду с этим, альтернативным способом оценки может являться мониторинг маркеров костного метаболизма (С-концевые телопептиды коллагена I-го типа при лечении антирезорбтивными препаратами и N-концевые пропептиды проколлагена I-го типа при оценке эффекта при костной анаболической терапии).

Заключение

Учитывая прогрессирующий рост распространенности остеопороза, отсутствие специфической клинической картины, нередко вплоть до момента возникновения переломов, данную патологию именуют «скрытой (безмолвной) эпидемией» настоящего времени. В связи с патогенетическими особенностями формирования постменопаузального остеопороза возрастную потерю костной массы стоит рассматривать в качестве междисциплинарной проблемы.

Ведущее место в диагностике остеопоротических изменений занимают лучевые методы, направленные на определение минеральной плотности кости. Ключевую роль при этом играет двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Биохимические маркеры имеют вспомогательное значение, позволяя оценивать уровень метаболических нарушений, происходящих в костной ткани.

Среди методов прогнозирования риска возникновения остеопоротических переломов получил широкое распространение инструмент FRAX, основанный на оценке факторов, ассоциированных с высоким риском развития данного вида осложнений.

Комплексный подход к диагностике и прогнозированию постменопаузального остеопороза и связанных

с ним переломов позволяет проводить своевременную адекватную терапию данной патологии. При этом, согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов, при выборе лекарственных препаратов в начале терапии остеопоротических изменений предпочтение следует отдавать бисфосфонатам. Альтернативные схемы лечения включают применение деносумаба, ромосозумаба, терипаратида. Кроме того, учитывая важную роль гипоэстрогении в развитии постменопаузального остеопороза, стоит рассматривать вопрос о возможности использования препаратов менопаузальной гормональной терапии.

Общезиривая проблема остеопороза и связанных с ним серьезных последствий побудила Всемирную организацию здравоохранения утвердить 20 октября Днем борьбы с остеопорозом, который отмечается во всем мире с 1997 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опубликована. Вклад авторов в написание статьи равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 2019;104(3):235–238. DOI: 10.1007/s00223-018-00512-x
2. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021;28(9):973–997. DOI: 10.1097/GME.0000000000001831
3. Looker A.C., Sarafrazi I.N., Fan B., Shepherd J.A. Trends in osteoporosis and low bone mass in older US adults, 2005–2006 through 2013–2014. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1979–1988. DOI: 10.1007/s00198-017-3996-1
4. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Ушаков А.В., Ван В.Ч., Мигаль О.В., Архарова О.М. Распространенность остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицина в Кузбассе.* 2014;13(3):32–36. [Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Ushakov A.V., Van W.Ch., Migal O.V., Arkharova O.M. Prevalence of osteopenic syndrome in postmenopausal women. *Medicine in Kuzbass.* 2014;13(3):32–36. (In Russian)].
5. McNamara L.M. Osteocytes and estrogen deficiency. *Curr. Osteoporos Rep.* 2021;19(6):592–603. DOI: 10.1007/s11914-021-00702-x
6. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза. *Гинекология.* 2014;16(1):41–43. [Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. The role of oxidative stress in the formation of postmenopausal osteoporosis. *Gynecology.* 2014;16(1):41–43. (In Russian)].
7. Yang C., Ren J., Li B., Jin C., Ma C., Cheng C., Sun Y., Shi X. Identification of gene biomarkers in patients with postmenopausal osteoporosis. *Mol. Med. Rep.* 2019;19(2):1065–1073. DOI: 10.3892/mmr.2018.9752
8. Fischer V., Haffner-Luntze M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2022;123:14–21. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014
9. Yan C., Shi Y., Yuan L., Lv D., Sun B., Wang J., Liu X., An F. Mitochondrial quality control and its role in osteoporosis. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1077058. DOI: 10.3389/fendo.2023.1077058
10. Johansson H., Kanis J.A., Odén A. et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29(1):223–233. DOI: 10.1002/jbmr.2017
11. Cusano N.E. Skeletal effects of smoking. *Curr. Osteoporos Rep.* 2015;13(5):302–309. DOI: 10.1007/s11914-015-0278-8
12. Захаров И.С. Лучевая диагностика остеопороза — современное состояние проблемы. *Политравма.* 2015;1:69–73. [Zakharov I.S. Radial diagnostics of osteoporosis — current state of the problem. *Polytrauma.* 2015;1:69–73. (In Russian)].
13. Krueger D., Binkley N., Morgan S. Dual-energy X-ray Absorptiometry Quality Matters. *J. Clin. Densitom.* 2018;21(2):155–156. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.10.002
14. Albano D., Messina C., Vitale J., Sconfienza L.M. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur. Radiol.* 2020;30(4):2199–2208. DOI: 10.1007/s00330-019-06573-2
15. Cozadd A.J., Schroder L.K., Switzer J.A. Fracture Risk Assessment: An Update. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(13):1238–1246. DOI: 10.2106/JBJS.20.01071
16. Lin W., He C., Xie F., Chen T., Zheng G., Yin H., Chen H., Wang Z. Quantitative CT screening improved lumbar BMD evaluation in older patients compared to dual-energy X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):231. DOI: 10.1186/s12877-023-03963-6
17. Xu X.M., Li N., Li K., Li X.Y., Zhang P., Xuan Y.J., Cheng X.G. Discordance in diagnosis of osteoporosis by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in Chinese elderly men. *J. Orthop. Translat.* 2018;18:59–64. DOI: 10.1016/j.jot.2018.11.003
18. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе. *Вестник Авиценны.* 2013;4(57):119–123. [Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Vavin G.V. Biochemical markers in the diagnosis of bone remodeling in osteoporosis. *Avicenna Bulletin.* 2013;4(57):119–123. (In Russian)]. DOI: 10.25005/2074-0581-2013-15-4-119-123
19. Parveen B., Parveen A., Vohora D. Biomarkers of Osteoporosis: An Update. *Endocr. Metab. Immun. Disord. Drug Targets.* 2019;19(7):895–912. DOI: 10.2174/1871530319666190204165207
20. Zhao F., Guo L., Wang X., Zhang Y. Correlation of oxidative stress related biomarkers with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Osteoporos.* 2021;16(1):4. DOI: 10.1007/s11657-020-00854-w
21. Rosenblat J.D., Gregory J.M., Carvalho A.F., McIntyre R.S. Depression and disturbed bone metabolism: A narrative review of the epidemiological findings and postulated mechanisms. *Curr. Mol. Med.* 2016;16(2):165–178. DOI: 10.2174/1566524016666160126144303
22. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина. *Гинекология.* 2015;17(5):44–48. [Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Melatonin in treatment of climacteric symptoms. *Ginekologiya/Gynecology.* 2015;17(5):44–48. (In Russian)].
23. Toffol E., Kalleinen N., Haukka J., Vakkuri O., Partonen T., Polo-Kantola P. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause.* 2014;21(5):493–500. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3
24. Amstrup A.K., Sikjaer T., Heickendorff L. et al. Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *J. Pineal. Res.* 2015;9(2):221–229. DOI: 10.1111/jpi.12252
25. Kotlarczyk M.P., Lassila H.C., O'Neil C.K. et al. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, doubleblind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J. Pineal. Res.* 2012;52(4):414–426. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x
26. Crandall C.J., Zheng Y., Crawford S.L. et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density a longitudinal analysis. *Menopause.* 2009;16(2):239–246. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181857964
27. Pal L., Norian J., Zeitlian G. et al. Vasomotor symptoms in infertile premenopausal women: a hitherto unappreciated risk for low bone mineral density. *Fertil. Steril.* 2008;90(5):1626–1634. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.020
28. Kwak K.I., Kang J.H., Kim Y.J., Lee H. A study on the correlation between Menopausal Rating Scale and bone mineral density for menopausal osteoporosis patients. *The Acupuncture.* 2014;31(3):25–33. DOI: 10.13045/acupunct.2014040

29. Rubin K.H., Abrahamsen B., Friis-Holmberg T. et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013;56(1):16–22. DOI: 10.1016/j.bone.2013.05.002
30. Kanis J.A., Johansson H., Harvey N.C., McCloskey E.V. A brief history of FRAX. *Arch. Osteoporos*. 2018;13(1):118. DOI: 10.1007/s11657-018-0510-0
31. Vandendput L., Johansson H., McCloskey E.V. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2103–2136. DOI: 10.1007/s00198-022-06435-6
32. Eastell R., Rosen C.J., Black D.M. et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019;104(5):1595–1622. DOI: 10.1210/jc.2019-00221
33. Adams A.L., Adams J.L., Raebel M.A. et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. *J. Bone Miner. Res*. 2018;33(7):1252–1259. DOI: 10.1002/jbmr.3420
34. Kendler D.L., Cosman F., Stad R.K., Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv. Ther*. 2022;39(1):58–74. DOI: 10.1007/s12325-021-01936-y
35. Lamy O., Stoll D., Aubry-Rozier B., Rodriguez E.G. Stopping Denosumab. *Curr. Osteoporos Rep*. 2019;17(1):8–15. DOI: 10.1007/s11914-019-00502-4
36. Kobayakawa T., Miyazaki A., Saito M., Suzuki T., Takahashi J., Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci. Rep*. 2021;11(1):11801. DOI: 10.1038/s41598-021-91248-6
37. Barrionuevo P., Kapoor E., Asi N. et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019;104(5):1623–1630. DOI: 10.1210/jc.2019-00192
38. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. [Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii*. 2017;63(6):392–426. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl2017636392-426
39. Yuan F., Peng W., Yang C., Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int. J. Surg*. 2019;66:1–11. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.03.004
40. Muñoz M., Robinson K., Shibli-Rahhal A. Bone health and osteoporosis prevention and treatment. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2020;63(4):770–787. DOI: 10.1097/grf.0000000000000572

Поступила 28.06.2023 / Принята в печать 24.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Захаров Игорь Сергеевич — д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии, ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Igor S. Zakharov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Колтинский Глеб Иванович — д-р мед. наук, профессор, кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, КемГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-5526-2687>

Gleb I. Kolpinsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Radiodiagnosis, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5526-2687>

Бескровный Сергей Васильевич — канд. мед. наук, доцент, заслуженный врач РФ, кафедра и клиника акушерства и гинекологии, ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Sergey V. Beskrovny — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Николаева А.В.¹, Дударев М.В.¹, Пименов Л.Т.¹, Резник Е.В.²

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПОТИРЕОЗА

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426000, Ижевск, Россия

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

В статье представлен обзор современных подходов и проблем в ведении пациентов с первичным гипотиреозом. В настоящее время во всем мире проводятся многочисленные доклинические и клинические исследования, направленные на совершенствование заместительной терапии и на улучшение качества жизни пациентов с первичным гипотиреозом. Целью данного обзора явился анализ мировых исследований, проведенных за последние 5 лет, и современной литературы о новых возможностях и подходах к лечению первичного гипотиреоза. Для реализации цели был проведен систематический поиск в базе данных PubMed с использованием следующих ключевых слов: «primary hypothyroidism treatment», «levothyroxine side effects», «primary hypothyroidism outcome», «new approaches to hypothyroidism therapy», «new formulations of levothyroxine», «hypothyroidism in elderly» за период с 2018 по 2023 г. На основании данного анализа удалось сделать выводы о том, что изучение различных особенностей течения заболевания и поиск новых методов лечения актуален и должен проводиться, несмотря на кажущуюся легкость в проведении заместительной терапии.

Ключевые слова: лечение первичного гипотиреоза; новые лекарственные формы тироксина; побочные эффекты левотироксина; исходы первичного гипотиреоза; гипотиреоз у пожилых.

Для цитирования: Николаева А.В., Дударев М.В., Пименов Л.Т., Резник Е.В. Современные достижения и проблемы в терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):613–622.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-613-622>

Для корреспонденции: Николаева Алла Витальевна — e-mail: allavn@inbox.ru

Alla V. Nikolaeva¹, Mikhail V. Dudarev¹, Leonid T. Pimenov¹, Elena V. Resnik²

MODERN ACHIEVEMENT AND ISSUES IN PRIMARY HYPOTHYROIDISM TREATMENT

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russia, 426000, Izhevsk, Russia

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

The article presents the review of the modern approaches and issues in management of the patients with primary hypothyroidism. To date globally multiple nonclinical and clinical studies designed to improve the substitutional therapy and quality of life of patients with primary hypothyroidism are performed. The objective of the review is to analyze the global studies for last 5 years and the modern literature concerning the new possibilities and approaches to the primary hypothyroidism treatment. To achieve this objective the systematic search in PubMed dataset with these key words using: "primary hypothyroidism treatment", "levothyroxine side effects", "primary hypothyroidism outcome", "new approaches to hypothyroidism therapy", "new formulations of levothyroxine", "hypothyroidism in elderly" for the period from 2018 to 2023 was performed. Based on this analysis the conclusions that the investigation of different disease course features and discovering of new treatment options are necessary despite the apparent simplicity of substitutional therapy were made.

Keywords: primary hypothyroidism treatment; levothyroxine side effects; primary hypothyroidism outcome; new formulations of levothyroxine; hypothyroidism in elderly.

For citation: Nikolaeva A.V., Dudarev M.V., Pimenov L.T., Resnik E.V. Modern achievement and issues in primary hypothyroidism treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):613–622. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-613-622>

For correspondence: Alla V. Nikolaeva — e-mail: allavn@inbox.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.08.2023 / Accepted 26.09.2023

Первичный гипотиреоз (ПГ) — одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, которое встречается чаще всего у женщин и обусловлено такими причинами, как аутоиммунный тиреоидит, операции на щитовидной железе, радиойодтерапия и др. За десятилетний период с 2008 по 2018 г. отмечен статистически значимый рост заболеваемости гипотиреозом. Медиана заболеваемости за 10 лет составила 50,2 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста заболеваемости — 2,9 случая на 100 000 человек [1].

В Российской Федерации в настоящее время для лечения ПГ традиционно назначается пожизненная заме-

стительная терапия левотироксином (L-T4), и не зарегистрированы препараты лиотиронина (L-T3) [2]. В нашей стране существует мнение, что лечение первичного гипотиреоза — процесс довольно простой, и при учете ряда факторов, таких как лекарственная форма L-T4, правильный прием препарата, применение сопутствующих медикаментов и заболеваний желудочно-кишечного тракта, достижение компенсации заболевания не представляет сложностей [3].

Однако, несмотря на единые подходы к терапии, до сих пор сохраняются трудности в достижении и подержании компенсации заболевания. Более того, у ряда

пациентов, несмотря на проводимую терапию, сохраняются симптомы заболевания, что снижает качество их жизни. Неоднозначны мнения и о влиянии заместительной терапии на состояние сердечно-сосудистой системы у больных субклиническим гипотиреозом.

Во всем мире активно проводятся как доклинические, так и клинические исследования, направленные на совершенствование заместительной терапии и улучшение качества жизни пациентов с гипотиреозом; ведется разработка новых лекарственных форм препаратов для заместительной терапии ПГ.

Целью настоящего обзора является анализ результатов исследований, посвященных разработке подходов к лечению ПГ, проведенных в различных странах мира за период с 2018 по 2023 г.

Был проведен систематический поиск в базе данных PubMed с использованием следующих ключевых слов: «primary hypothyroidism treatment», «levothyroxine side effects», «primary hypothyroidism outcome», «new approaches to hypothyroidism therapy», «new formulations of levothyroxine», «hypothyroidism in elderly» за период с 2018 по 2023 г. Кроме того, за указанный период был проведен поиск в базе данных РИНЦ с использованием ключевых слов «лечение гипотиреоза». Однако в этой базе данных обнаружены единичные оригинальные исследования, в основном посвященные качеству жизни пациентов с гипотиреозом и характеру течения сердечно-сосудистых заболеваний при ПГ.

Сохранение симптомов заболевания. Согласно рекомендациям различных эндокринологических ассоциаций, в том числе и Российской ассоциации эндокринологов, суточная доза L-T4 определяется с учетом идеальной массы тела, этиологии гипотиреоза, сопутствующих заболеваний и ряда других факторов. Как правило, исходно пациентам назначают препарат в дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела в сутки; оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) осуществляется каждые 6–8 нед. При сохранении уровней тиреоидных гормонов (ТТГ) в пределах референсных значений рекомендуется контроль функции ЩЖ 1 раз в год [2].

Вместе с тем вследствие различных факторов около 10–15% пациентов не отвечают на терапию L-T4 в стандартной дозе, что требует ее увеличения и наблюдения. Вероятно, это обусловлено мальабсорбцией таблетированной формы L-T4 [4], заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопутствующей фармакотерапией.

Особенно часто у больных ПГ, получающих заместительную терапию, несмотря на нормализацию гормональных параметров, сохраняются такие симптомы, как слабость, утомляемость, снижение настроения или депрессия, увеличение массы тела.

М.К. Freeman и соавт. [5] провели исследование с использованием шкалы из 10 симптомов гипотиреоза за последний месяц (в диапазоне от 0 — отсутствуют до 4 — тяжелые) у 302 больных ПГ, получающих стабильную терапию L-T4 в течение 6 мес. в сравнении с 273 пациентами контрольной группы (эутиреоз). Авторами было показано, что выраженность симптоматики у пациен-

тов основной группы превышала таковую в контрольной группе (значения индексов по шкале $13,92 \pm 10,91$ и $10,07 \pm 7,85$ соответственно; $p < 0,001$).

В другом исследовании В. Romero-Gómez и соавт. [6] продемонстрировали, что у женщин с ПГ, получавших терапию L-T4, несмотря на достижение эутиреоза, достоверно чаще развивалась депрессия и была более выраженной тревожность (относительный риск — ОР = 3,13, 95% доверительный интервал — ДИ 1,45–6,45 и ОР = 2,08, 95% ДИ 1,28–3,38 соответственно).

У пациентов, получавших терапию L-T4 в течение 6 мес., частота симптомов утомляемости была сопоставима с таковой до начала лечения при сравнении показателей до лечения и после. Факторами, способствовавшими сохранению симптомов утомляемости, являлись сахарный диабет и высокое значение показателя по шкале утомляемости 34–36 до начала лечения [7].

В исследовании случай–контроль при оценке сексуальной дисфункции у 152 женщин с ПГ, получающих заместительную терапию L-T4, в сравнении с 238 женщинами без гипотиреоза было показано, что среди страдающих гипотиреозом указанное нарушение регистрировалось чаще, чем в контрольной группе (31,6 и 16,4% соответственно), наличие гипотиреоза повышало риск развития сексуальной дисфункции, выраженность симптомов увеличивалась с возрастом даже при нормализации уровня ТТГ [8].

В литературе широко обсуждается «загадка» сохранения симптомов заболевания при адекватной заместительной терапии L-T4. Предложено несколько гипотез для объяснения данного феномена [9]. Одна из них — «низкий уровень Т3 в тканях». В основе данного состояния лежит несовершенство заместительной терапии T4, ведущее к развитию гипотиреодного состояния в головном мозге в сочетании с эутиреозом в других органах (в частности, в гипоталамусе) [10]. Вторая гипотеза — «соматические симптомы и сопутствующие расстройства» — делает акцент на наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с сохраняющимися симптомами [11]. Гипотеза «аутоиммунного нейровоспаления» рассматривает влияние медиаторов воспаления, обусловленного аутоиммунными процессами в щитовидной железе (самая частая причина гипотиреоза), на головной мозг [12]. И наконец, «гипотеза наличия коморбидной патологии и психологическая гипотеза» указывает на комплекс физических и психологических факторов, связанных с «гипотиреозом», способствующих сохранению симптомов [13].

Неадекватный контроль заболевания. Достижение референсных значений ТТГ является основной целью заместительной терапии ПГ. Однако многие исследователи регистрируют отклонения показателя от целевых значений в ту или иную сторону. Так, при обследовании 126 866 пациентов с ПГ в испанской популяции у 107 205 (29,75%) из них, несмотря на заместительную терапию, отмечалось повышение уровня ТТГ более 4 мМЕд/л; кроме того, у 19 661 (5,46%) пациентов фиксировалось снижение ТТГ менее 0,4 мМЕд/л, что

свидетельствовало об избыточности дозы L-T4. Среди лиц старше 65 лет неадекватный контроль заболевания отмечался реже [14].

Среди причин недостаточной эффективности заместительной терапии выделяют генетические дефекты, ведущие к нарушению транспорта тиреоидных гормонов через клеточную мембрану, несостоятельность метаболизма тиреоидных гормонов и их эффектов [15].

Дефекты транспорта тиреоидных гормонов, вероятно, обусловлены нарушениями протеинов, ответственных за поступление гормонов в клетку, что ведет к снижению их внутриклеточного уровня. Так, дефекты транспортера монокарбоксилата 8 (MCT8) или продукция антител к этому транспортеру сопровождается повышением концентрации T3, а также снижением уровней T4 и реверсивного T3 (pT3) в сыворотке крови [16]. Кроме того, транспортные протеины могут иметь нетипичную локализацию на клеточных мембранах.

Дефекты метаболизма тиреоидных гормонов могут быть обусловлены нарушениями синтеза и недостаточным эффектом ферментов дейодиназ, трансформирующих неактивный T4 в активный T3 или в неактивный pT3. У пациентов, имеющих указанные дефекты, отмечается низкий уровень T3 и высокие концентрации T4 и pT3. Дейодиназы представляют собой селенопротеины, и их экспрессия зависит от количества селена, получаемого организмом. Дефект действия тиреоидных гормонов может быть обусловлен мутациями гена тиреоидных рецепторов бета (THRβ). Определение фенотипа данных нарушений и мутаций может способствовать разработке более эффективных методов терапии ПГ. Так, при наличии нарушений, связанных с дефектами селенопротеина, успешно применяются дрожжи, обогащенные селенометионином [15].

Вместе с тем у пациентов с сохраняющимися симптомами гипотиреоза на фоне нормальных уровней гормонов возможно наличие различных мутаций дейодиназы 2-го типа или рецепторов к ТТГ, что может определять целесообразность добавления к лечению препаратов трийодтиронина [17].

В настоящее время активно изучаются факторы, влияющие на качество компенсации ПГ и подбор заместительной терапии.

В частности, показано, что наличие ожирения влияет на адекватный подбор терапии у пациентов с ПГ. Так, Ch. Mele и соавт. [18] продемонстрировали, что среди лиц младше 65 лет с ожирением достигнутый уровень ТТГ был низким или избыточно высоким (у 7,5% и 17,2% пациентов соответственно), что объясняет большую долю пациентов без адекватного контроля заболевания у лиц с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

M. Laclaustra и соавт. [19] в рамках исследования 2007–2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) зафиксировано повышение индексов устойчивости к тиреоидным гормонам у 5129 пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, а также наличие взаимосвязей между данными

ми индексами и смертельными исходами, обусловленными диабетом и метаболическим синдромом. Вместе с тем Y. Sun и соавт. [20] показали, что нарушение чувствительности к тиреоидным гормонам при субклиническом гипотиреозе тесно ассоциировано с более низким уровнем индекса массы тела, повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние годы подвергается сомнению использование только уровней ТТГ при мониторинге эффективности заместительной терапии L-T4 больных с гипотиреозом [21].

Имеются сообщения, что при использовании дозировки L-T4, достаточной для достижения референсных значений ТТГ, не всегда удается добиться соотношения T4:T3 в сыворотке крови до нормальных эутиреоидных показателей. Так, при эндогенном эутиреозе соотношение свободного T4 × 100/T3 составляет примерно 0,85, но повышается до 1,15 при проведении заместительной монотерапии L-T4 [22].

Сегодня исследователи считают, что точность дозирования L-T4 зависит от ИМТ, площади поверхности тела, пола, возраста, при проведении хирургического лечения — от исходного уровня ТТГ [23].

В настоящее время предпринимаются попытки разработать подходы к персонализации заместительной терапии, например модель p-THYROSIM (personalized THYROSIM). Это прогностическая механистическая симуляционная модель подбора дозировки и варианта заместительной терапии в зависимости от индивидуальных параметров пациента [24]. Данный ресурс имеет возможности для моделирования секреции гормонов в зависимости от дозировки принимаемых препаратов (L-T4 и/или L-T3), оценки всасывания препаратов; возможно его использование для пациентов различных возрастных групп.

Использование различных лекарственных форм L-T4. Устойчивый высокий уровень ТТГ, несмотря на применение суточной дозы L-T4 более 1,9 мкг/кг/сут, свидетельствует о рефрактерном гипотиреозе, что требует выяснения возможной причины его развития. Довольно частыми причинами неэффективности терапии являются недостаточная приверженность к лечению (так называемая псевдомальабсорбция), а также — истинная мальабсорбция препарата.

В клинике Мэйо проанализирован 4-летний опыт использования теста всасывания L-T4 (6-часовой тест, при котором пациент получал L-T4, доза которого рассчитывалась с учетом массы тела, с последующей серией измерений общего тироксина и ТТГ; доля всасывания рассчитывалась по формуле — нормальное значение доли всасывания препарата составляет 60% и более) у 13 пациентов с рефрактерным гипотиреозом. По данным проведенного теста только 1 человек имел истинное нарушение всасывания препарата, у остальных 12 пациентов была констатирована псевдомальабсорбция. При дальнейшем наблюдении от 1 до 32 мес. у 7 пациентов зарегистрирована нормализация уровня ТТГ, повышенный

уровень ТТГ сохранялся у 4 человек [25]. Другие исследователи при проведении теста всасывания L-T4 также чаще регистрировали феномен псевдомальабсорбции препарата [26].

С целью разработки и валидации опросника для выявления мальабсорбции у пациентов, получающих L-T4, было проведено рандомизированное контролируемое исследование EMRATHY. Исследование предполагало заполнение опросника из 7 вопросов у пациентов с впервые диагностированным гипотиреозом, случайным образом распределенных в основную и контрольную группы; в каждую группу было включено по 150 человек, при этом пациенты контрольной группы не заполняли опросник.

Выбор лекарственной формы L-T4 осуществлялся либо на основании результатов заполнения опросника, либо в зависимости от анамнеза. Уровни тиреоидных гормонов оценивались при включении пациентов в исследование и каждые 2 мес. на протяжении полугода. Авторы продемонстрировали, что в основной группе контроль заболевания был достоверно лучше, чем в контрольной, и рекомендовали использование опросника в качестве надежного инструмента для выбора лекарственной формы препарата [27].

Распространенность рефрактерного гипотиреоза, требующего повышения дозировки L-T4, послужило причиной разработки в последние 15 лет новых форм L-T4 (мягкие желатиновые капсулы и жидкие лекарственные формы).

Жидкая лекарственная форма L-T4 была разработана и представлена на рынке в 2007 г. В ней этанол был заменен на глицерол; установлена биоэквивалентность жидкой и таблетированной форм L-T4 [28, 29]. Жидкая форма препарата выпускается в виде раствора для парентерального введения, а также в каплях для приема внутрь.

Проведенный в 2018 г. метаанализ, включающий 6 проспективных исследований, подтвердил, что пациенты, получающие жидкую лекарственную форму L-T4, имеют более низкие уровни ТТГ, чем пациенты принимающие таблетки в той же дозе [30]. Жидкая лекарственная форма имеет много преимуществ, она может назначаться детям, в том числе с врожденным гипотиреозом, вместе с молоком, пациентам, имеющим проблемы с глотанием, а также находящимся на парентеральном питании [31]. Помимо этого, пациенты отдают предпочтение жидкой форме, поскольку в этом случае препарат можно применять непосредственно во время завтрака одновременно с напитками, что положительно влияет на качество жизни [32].

В систематическом анализе, выполненном E. Gatta и соавт. (за период с 2012 по 2019) и включавшем 8 исследований, показано, что у пациентов, получавших сопутствующую терапию (ингибиторы протонной помпы, карбонат кальция или сульфат железа, оральные антикоагулянты), переход с таблетированной на жидкую форму L-T4 сопровождался достоверным снижением среднего значения ТТГ [33]. Вместе с тем рандомизированное перекрестное исследование, проведенное G.K. Markantes и соавт. [34], установило, что уровни

свободного T4 в группе пациентов, получавших жидкую форму L-T4, были ниже, чем в группе лечения таблетками ($1,363 \pm 0,216$ и $1,448 \pm 0,232$ нг/дл соответственно; $p = 0,008$). Вероятно, это было обусловлено заменой наполнителя лекарственной формы (глицерол заменен на этанол), что повлияло на биодоступность препарата.

Другая лекарственная форма L-T4 в виде мягких желатиновых капсул менее изучена. В данную форму входят глицерин и вода, что сохраняет L-T4 в желатиновом матриксе. Кроме того, данная форма не содержит глютенa, лактозы, алкоголя, красителей или сахара [35].

В исследованиях *in vitro* было показано, что при различной pH желудочного сока из мягких гелевых капсул активное вещество высвобождается более равномерно, чем из таблетированных форм. C. Virili и соавт. [36] проводили оценку pH желудочного сока у 280 пациентов со стабильными, в рамках целевого диапазона, значениями ТТГ, получавших L-T4 в таблетках, с последующим переводом на прием препарата в желатиновых капсулах и титрацией дозы L-T4 до достижения целевых значений ТТГ до перевода на другую лекарственную форму и после него. Было показано, что во всей выборке пациентов после перевода на другую лекарственную форму дозировка L-T4 снизилась на 6%. Отмечено, что доза L-T4 в таблетках коррелировала со значением pH желудочного сока, при приеме L-T4 в желатиновых капсулах подобной взаимосвязи не было зарегистрировано.

Наряду с преимуществами зарегистрирован и ряд недостатков при использовании новых лекарственных форм L-T4. К ним относятся их высокая стоимость (в 2–15 раз выше, чем обычные таблетки L-T4, в зависимости от бренда, региона и вида страхования), недоступность данных лекарственных форм в некоторых странах (например, в Российской Федерации). Кроме того, дискутабельным остается вопрос взаимозаменяемости двух жидких лекарственных форм [37]. В инструкции по применению жидких лекарственных форм предусмотрено обязательное разведение препарата в стакане воды, однако некоторые пациенты могут просто проглатывать неразведенный препарат, что приводит к его всасыванию в полости рта и снижению эффективности. Помимо этого, следует с осторожностью применять данные лекарственные формы у пожилых пациентов и пациентов с центральным гипотиреозом, которые особенно чувствительны к передозировке L-T4.

L-T4 в виде желатиновых капсул удобнее в применении по сравнению с жидкой лекарственной формой, не требуют особых условий применения, однако имеются сообщения, что наполнитель в этих капсулах может вызывать стоматит [28].

Несмотря на наличие новых лекарственных форм L-T4, при проведении опроса среди эндокринологов стран Евросоюза с использованием опросника THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey) установлено, что наиболее часто назначаемой формой препарата по-прежнему являются таблетки L-T4, а новые лекарственные формы применяются довольно редко [38].

Помимо раствора и капсул L-T4, в мире используются лекарственные формы L-T4 для внутривенного, внутримышечного, подкожного и даже ректального применения у пациентов с острыми состояниями, во время оперативного лечения, при нарушениях глотания либо у пациентов с рефрактерным гипотиреозом с необъяснимой мальабсорбцией препарата [39, 40].

Для разработки систем замедленного высвобождения L-T4 в последние годы изучается эффективность различных наноматериалов (для подкожного введения в виде имплантируемого устройства, раствора для перорального применения, в виде инкапсулированного в наночастицы хитозана или совместно с термочувствительными полимерами) [37]. Весьма многообещающим подходом является создание микроигольного пластыря для парентеральной доставки L-T4 [41].

Примеры зарегистрированных препаратов в Российской Федерации и зарубежом для заместительной терапии ПГ представлены в табл. [42, 43].

Комбинированная терапия L-T4 и L-T3. В рамках изучения эффективности заместительной терапии в последние годы уделяется большое внимание целесообразности и безопасности комбинированной терапии L-T4

и L-T3. Многие рандомизированные контролируемые исследования не показали превосходства комбинированной терапии, возможно, вследствие использования нефизиологических доз L-T3. Однако пациенты с гипотиреозом очень разнородны в отношении остаточной функции щитовидной железы, индивидуальных особенностей тиреоидного гомеостаза и наличия или отсутствия полиморфизма фермента дейодиназы в тканях. Кроме того, имеются различия фармакокинетики L-T4 и L-T3, что затрудняет совместное назначение этих препаратов [44].

В недавнем большом опросе 12 146 пациентов с гипотиреозом без сопутствующей патологии был продемонстрирован низкий уровень удовлетворенности при ведении этого состояния. Средний уровень удовлетворенности пациентов, получающих L-T4, при оценке по шкале из 10 баллов составил 5, тогда как для пациентов, получающих L-T3 или препараты из щитовидной железы животных, составил 6–7 баллов [45]. Кроме того, пациенты, получавшие L-T3, отмечали лучший контроль массы тела, утомляемости, настроения и памяти. В одном из наблюдательных исследований монотерапия L-T4 была заменена на комбинированную терапию L-T4 и L-T3 (в соотношении 17:1). Было показано, что каче-

Лекарственные препараты гормонов щитовидной железы, используемые в клинической практике разных стран
Thyroid hormone drugs used in clinical practice in different countries

Торговое наименование препарата (МНН)	Лекарственная форма	Дозировки, мкг	Производитель
Препараты, зарегистрированные за рубежом			
Levothroid (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300	Stevens, США
Levoxyl (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200	Pfizer Inc., США
Synthroid (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200, 300	Abbott, США
Tirosint (левотироксин натрия)	Капсулы	13, 25, 50, 75, 100, 125, 150	Ibsa Institut Biochimique sa, Швейцария
Tirosint-Sol (левотироксин натрия)	Раствор для приема внутрь, ампулы	В 1 мл 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 мкг	Ibsa Institut Biochimique sa, Швейцария
Thyrolar (трийодтиронин натрия и левотироксин натрия)	Таблетки	(T3/T4) В 1 таблетке 3,1 мкг/12,5 мкг 6,25 мкг/25 мкг 12,5 мкг/50 мкг 25 мкг/100 мкг 37,5 мкг/150 мкг	Forest pharmaceuticals Inc., США
L-T4 (левотироксин натрия)	Раствор для внутривенных инъекций, флакон	100 мкг на 5 мл 200 мкг на 5 мл 500 мкг на 5 мл	Fresenius, Швейцария
Препараты, зарегистрированные в России			
L-тироксин (левотироксин натрия)	Таблетки	50, 75, 100, 125, 150	Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия
L-тироксин Реневал (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 100	Обновление ПФК, Россия
Баготирокс (левотироксин натрия)	Таблетки	50, 100, 150	Quimica Montpellier, Аргентина
Левитирин (левотироксин натрия)	Таблетки	50, 100, 150	Фармасинтез-Тюмень, Россия
Эутирокс (левотироксин натрия)	Таблетки	25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150	Merck Healthcare, Германия

ство жизни, измеренное по шкале ThyPRO после замены, значительно улучшилось, однако не было зафиксировано динамики массы и достоверных корреляций между массой тела и качеством жизни [45].

При оценке влияния монотерапии L-T3 в течение 12 нед. после перевода на нее 26 женщин, у которых ранее на монотерапии L-T4 или комбинированной терапии L-T4 и L-T3 сохранялись симптомы, было выявлено достоверное улучшение со стороны симптомов усталости, когнитивных жалоб, утомляемости по шкалам ThyPRO, SF-36 и шкале утомляемости без значимого влияния на уровень артериального давления (АД) или частоту сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с 33 женщинами, получавшими монотерапию L-T4. Вместе с тем на фоне монотерапии L-T3 5 пациенток прекратили участие в исследовании вследствие субъективных побочных эффектов (раздражительность, головокружение, боли в мышцах, тревожность); на фоне монотерапии L-T4 участие в исследовании прекратила только 1 пациентка [46].

Несмотря на неоднозначность в подходах к применению L-T3 у больных гипотиреозом, связанную с отсутствием доказанного клинического эффекта, более высокой стоимостью и большим количеством побочных эффектов, исследования по экономической эффективности применения комбинированной терапии показали, что такая терапия может быть экономически оправданна у пациентов с сохраняющимися симптомами, несмотря на достижение референсных значений ТТГ и свободного Т4 (св.Т4) [47].

Побочные эффекты при проведении заместительной терапии. Пожизненная заместительная терапия, проводимая у пациентов с первичным гипотиреозом, ассоциирована с различными побочными эффектами L-T4. Несмотря на то что синтетические препараты L-T4 были созданы в 1949 г. и широко используются во всем мире, до сих пор внимание ученых направлено на выявление побочных эффектов лечения и устранение возможных последствий. Чаще всего побочные эффекты развиваются при использовании супрессивных доз L-T4 (высоких доз, направленных на подавление ТТГ), назначаемых пациентам после оперативного лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы, но также могут возникать и при проведении заместительной терапии, необходимой для лечения гипотиреоза.

В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что в ортотопической модели у мышей назначение L-T4 способствовало увеличению частоты развития рака легкого, по-видимому, через влияние на интегрин $\alpha v \beta 3$ и повышение неопластического ангиогенеза [48].

В ретроспективном популяционном исследовании, выполненном в Тайване, показано, что лица, принимавшие L-T4, имели на 50% выше риск развития злокачественных новообразований любой локализации (ОР 1,5; 95% ДИ 1,46–1,54, $p < 0,0001$) в сравнении с лицами, не получающими этот препарат. Зафиксировано достоверное увеличение частоты развития опухолей головного мозга, рака кожи, рака поджелудочной железы, рака молочной железы [49].

У пациентов, длительно принимающих L-T4, возрастает риск развития остеопороза [50], особенно при использовании высоких доз препарата.

Тайваньские исследователи показали, что у пациентов с раком щитовидной железы, получающих L-T4, при средней продолжительности лечения 6,63 года зафиксировано повышение риска остеопороза по сравнению с группой лиц без рака щитовидной железы (ОР 1,39, 95% ДИ 1,22–1,58); при этом риск остеопороза возрастал при увеличении дозировки препарата [51].

В большинстве исследований показано, что риск остеопороза возрастает у женщин в возрасте старше 70 лет в периоде постменопаузы, получающих ТТГ супрессивную терапию в высоких дозах [52]. Повышение риска остеопороза регистрируется у женщин в периоде пременопаузы, но не отмечается у мужчин [53].

В литературе описываются случаи развития нарушений функции печени при лечении L-T4 [54].

У пациентов с сердечной недостаточностью терапия L-T4 ассоциирована с повышением риска смертности от всех причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и риском развития инфаркта миокарда [55].

Описано снижение мышечной массы четырехглавой мышцы бедра и повышение риска развития гонартроза у пациентов, получающих терапию L-T4 [56].

Таким образом, анализ современной литературы свидетельствует о необходимости наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и проведения скрининга на предмет онкологических заболеваний у пациентов, получающих заместительную терапию L-T4.

Ведение больных с первичным гипотиреозом в старческом возрасте. В настоящее время около 5,3% взрослой популяции в мире получают L-T4 [57]. В современном обществе существует тенденция к старению населения, и все больше лиц в возрасте старше 85 лет нуждаются в терапии различных заболеваний. У пациентов старческого возраста частота выявления манифестного и субклинического гипотиреоза составляет около 20%.

В этой связи широко обсуждается вопрос целесообразности и безопасности назначения L-T4 при субклиническом гипотиреозе у пожилых и старых пациентов.

В Российских рекомендациях заместительная терапия L-T4 для лечения субклинического гипотиреоза рекомендуется при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратной регистрации уровня ТТГ в интервале 4–10 мЕд/л. У лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию L-T4 натрия рекомендуется проводить при хорошей переносимости препарата и отсутствии декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата [2].

Тем не менее целесообразность и эффективность лечения субклинического гипотиреоза в пожилом и старческом возрасте до сих пор вызывает сомнения.

В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования применения заместительной терапии у пациентов пожи-

лого и старческого возраста с субклиническим гипотиреозом (TRUST). В исследование были включены лица в возрасте 65 лет и старше с повышением уровня ТТГ (4,6–19,9 мМЕд/л) при двух измерениях с промежутком в 3 мес. и уровнями свободного Т4 в пределах референсных значений. Пациентам назначалась терапия L-T4 либо плацебо с титрацией дозы. Общий целевой размер выборки составил 737 пациентов. Первичные исходы включали динамику симптомов гипотиреоза и утомляемости по опроснику ThyPRO через 1 год наблюдения. Вторичные исходы включали оценку параметров качества жизни и когнитивных функций, массы тела, уровня гемоглобина, артериального давления, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события. Кроме того, пациентам проводилось направленное обследование на предмет выявления фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и переломов костей. Результаты исследования показали отсутствие достоверных различий между группами в отношении первичных исходов. Кроме того, в этом исследовании не было зафиксировано влияния терапии L-T4 на плотность костной ткани, утомляемость, симптомы гипотиреоза, параметры качества жизни, когнитивную функцию, уровень артериального давления у пожилых пациентов [58].

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводимое в рамках TRUST и включавшее 185 пациентов (средний возраст 74,1 года), не выявило различий по параметрам систолической и диастолической функции левого желудочка у пациентов, получавших и не получавших терапию L-T4 [59].

В дополнение к исследованию TRUST проведено сравнение исходов у пациентов в возрасте старше 80 лет с субклиническим гипотиреозом (145 участников от института доказательной медицины (IEMO) и 146 участников исследования TRUST), получавших заместительную терапию L-T4 или плацебо до достижения целевых уровней ТТГ с последующим наблюдением от 1 до 3 лет. Авторы продемонстрировали, что назначение заместительной терапии L-T4 достоверно не снижало риска сердечно-сосудистых исходов, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности или смертности от всех причин вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний или возраста [60].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами, проводимом в течение 3 лет, в которое были включены 427 пациентов в возрасте 65 лет и старше с уровнями ТТГ (4,6–19,9 мМЕд/л) и нормальными значениями св.Т4, рандомизированные в группу лечения L-T4 ($n = 211$) или в группу плацебо ($n = 216$), было выявлено, что терапия L-T4 достоверно не влияет на выраженность симптомов депрессии, качество жизни, что ставит под сомнение целесообразность назначения заместительной терапии этой когорте больных [61].

Кроме того, Yong-Sheng Liu и соавт. [62] в исследовании, проведенном у 1168 пациентов старше 65 лет, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), с использованием регрессионного анализа Кок-

са показали, что субклинический гипотиреоз не был ассоциирован с повышением риска смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых причин у пожилых пациентов, подвергшихся ЧКВ. Авторы не считают субклинический гипотиреоз фактором риска смертности пациентов в возрасте 65 лет и старше, перенесшим ЧКВ.

В исследовании, включавшем 96 пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте 74,1 года после лечения L-T4 в течение медианы 18,4 мес. в сравнении с 89 пациентами, получавшими плацебо, не обнаружено достоверных взаимоотношений проводимой терапии L-T4 и величиной толщины комплекса интима-медиа с учетом пола, исходного уровня ТТГ или установленному сердечно-сосудистого заболевания.

В нескольких исследованиях у пациентов старше 60 лет проводилась оценка их когнитивного статуса — не было зафиксировано четкой взаимосвязи между наличием субклинического гипотиреоза и выраженностью когнитивных нарушений, в том числе у пациентов с ТТГ более 10 мМЕд/л, по сравнению с лицами, имеющими эутиреоз [63].

Также при оценке данных у более чем 74 000 обследованных пациентов не было выявлено взаимосвязи между дефицитом тиреоидных гормонов и развитием и прогрессированием деменции [64].

Не выявлено влияния терапии L-T4 у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом на уровень гемоглобина [65].

Исследование взаимоотношения уровней ТТГ и частоты развития старческой астении (по шкале FRAIL) проведено у 487 китайских пациентов в возрасте старше 80 лет, 60 из которых имели субклинический гипотиреоз. Было показано, что более высокий уровень ТТГ, более низкое содержание свободного Т3 (св.Т3) и соотношение св.Т3/св.Т4 были ассоциированы с повышением относительного риска старческой астении [66].

На основании имеющихся данных об отсутствии положительных эффектов при назначении L-T4 пожилым и старым пациентам с субклиническим гипотиреозом J. Ravensberg и соавт. (2023) инициировали исследование, в котором 513 пациентам в возрасте старше 60 лет, получающим стабильную дозу L-T4 менее 150 мкг и имеющим ТТГ менее 10 мМЕд/л, постепенно отменяли терапию L-T4 с оценкой первичного исхода (доля пациентов с уровнем св.Т4 в пределах референсных значений и ТТГ менее 10 мМЕд/л через 52 нед. после отмены L-T4) и вторичного исхода (оценка качества жизни). Результаты исследования смогут продемонстрировать, существует ли необходимость коррекции или даже отмены заместительной терапии у пожилых и старых больных с первичным гипотиреозом [67].

Таким образом, на основании полученных данных остается под сомнением целесообразность назначения заместительной терапии L-T4 у лиц старших возрастных групп, а также необходимость обязательного достижения целевых уровней ТТГ 4–6 мМЕд/л при назначении такой терапии.

Заключение

Первичный гипотиреоз вследствие своей высокой распространенности является серьезной проблемой. Улучшение качества жизни таких больных является важной задачей современной клинической медицины. В этой связи изучение различных особенностей течения заболевания и поиск новых методов лечения по-прежнему актуален и должен проводиться, несмотря на кажущуюся простоту проведения заместительной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 г. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):10–19. [Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10–19. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl12433
2. Гипотиреоз: МКБ 10: E03.1–E03.5/E03.8/E03.9/E89.0/E06.3: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов. Москва. 2021:34. Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3 (Дата обращения 25.07.2023) [Hypothyroidism: IDC 10:E03.1–E03.5/E03.8/E03.9/E89.0/E06.3: The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Endocrinology Association. Moscow. 2021:34. Text: electronic. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/531_3 (Date of reference: 25.07.2023)].
3. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2019;15(1):12–18. [Manuylova Yu.A., Morgunova T.B., Fadeyev V.V. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):12–18. (In Russian)]. DOI: 10.14341/ket10163
4. Virili C., Antonelli A., Santaguida M., Benvenega S., Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Review*. 2019;40:118–136. DOI: 10.1210/er.2018-00168
5. Freeman M.K., Adunlin G.A., Mercadel C., Danzi S., Klein I. Hypothyroid symptoms in levothyroxine-treated patients. *Innovation pharmacy*. 2019;10(3):10.24926/iip.v10i3.2026. DOI: 10.24926/iip.v10i3.2026
6. Romero-Gómez B., Guerrero-Alonso P., Carmona-Torres J.M., Notario-Pacheco B., Cobo-Cuenca A.I. Mood disorders in levothyroxine-treated hypothyroid women. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(23):4776. DOI: 10.3390/ijerph16234776
7. Ruiz-Pacheco M.G., Hernández I., Hernández-Estrella G., Basurto L., Vargas-Ortega G., González-Virla B., Molina-Ayala M., Hernández-Martínez A.F., Luengas-Mondragón R., Hernández-Allende A.A., Mendoza-Zubieta V., Balcázar-Hernández L. Severity of fatigue and its relationship with tsh before and after levothyroxine replacement therapy in patients with primary hypothyroidism. *Biomedicines*. 2023;11(3):811. DOI: 10.3390/biomedicines11030811
8. Romero-Gómez B., Guerrero-Alonso P., Carmona-Torres J.M., Laredo-Aguilera J.A., Pozuelo-Carrascosa D.P., Cobo-Cuenca A.I. Sexual function in levothyroxine-treated hypothyroid women and women without hypothyroidism: a case-control. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(12):4325. DOI: 10.3390/ijerph17124325
9. Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C., Bruinstroop E., Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1130661. DOI: 10.3389/fendo.2023.1130661
10. Cui Z., Ding X., Bian N., Chang X., Wang J., An Y., Liu J., Wang G. Relatively lower FT3 levels are associated with impaired quality of life in levothyroxine-treated patients with hashimoto thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2022;2022:1918674. DOI: 10.1155/2022/1918674
11. Perros P., Nagy E.V., Papini E., Van Der Feltz-Cornelis C.M., Weetman A.P., Hay H.A., Abad-Madroño J., Tallett A.J., Bilas M., Lakwijk P., Poots A.J., Hegedüs L. Hypothyroidism and somatization: results from e-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. *Thyroid*. 2023;33. DOI: 10.1089/thy.2022.0641
12. Groenewegen K.L., Mooij C.F., van Trotsenburg A.S.P. Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels: Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review. *J. Transl. Autoimmun.* 2021;4:100101. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100101
13. Perros P., Van Der Feltz-Cornelis C., Papini E., Nagy E.V., Weetman A.P., Hegedüs L. The enigma of persistent symptoms in hypothyroid patients treated with levothyroxine: A narrative review. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2023;98(4):461–468. DOI: 10.1111/cen.14473
14. Díez J.J., Iglesias P. Control of thyroid dysfunction in spanish population registered in the primary care clinical database: an analysis of the proportion of patients with thyrotropin values outside the reference range. *Horm. Metab. Res.* 2023;55(3):184–190. DOI: 10.1055/a-2014-4589
15. Lee K.W., Shin Y., Lee S., Lee S. Inherited disorders of thyroid hormone metabolism defect caused by the dysregulation of selenoprotein expression. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:803024. DOI: 10.3389/fendo.2021.803024
16. van Geest F.S., Groeneweg S., Visser W.E. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine*. 2021;71(3):689–695. DOI: 10.1007/s12020-020-02603-y
17. Park E., Jung J., Araki O., Tsunekawa K., Park S.Y., Kim J., Murakami M., Jeong S.Y., Lee S. Concurrent TSHR mutations and DIO2 T92A polymorphism result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Sci. Rep.* 2018;8(1):10090. DOI: 10.1038/s41598-018-28480-0
18. Mele C., Tagliaferri M.A., Pagano L., Soranna D., Scacchi M., Aimaletti G., Biondi B., Marzullo P. Levothyroxine replacement in obese adults: the role of metabolic variables and aging on thyroid testing abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(12):6265–6274. DOI: 10.1210/je.2019-00773
19. Laclaustra M., Moreno-Franco B., Lou-Bonafonte J.M., Mateo-Gallego R., Casanovas J.A., Guallar-Castillon P., Cénarro A., Civeira F. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(2):303–310. DOI: 10.2337/dc18-1410
20. Sun Y., Teng D., Zhao L., Shi X., Li Y., Shan Z., Teng W. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2022;32(4):376–384. DOI: 10.1089/thy.2021.0500
21. Hoermann R., Midgley J.E.M., Larisch R., Dietrich J.W. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context*. 2019;8:212597. DOI: 10.7573/dic.212597
22. Cruz-Loya M., Chu B.B., Jonklaas J., Schneider D.F., DiStefano J. 3rd. Optimized Replacement T4 and T4+T3 Dosing in male and female hypothyroid patients with different bmis using a personalized mechanistic model of thyroid hormone regulation dynamics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:888429. DOI: 10.3389/fendo.2022.888429
23. Zaborek N.A., Cheng A., Imbus J.R., Long K.L., Pitt S.C., Sippel R.S., Schneider D.F. The optimal dosing scheme for levothyroxine after thyroidectomy: A comprehensive comparison and evaluation. *Surgery*. 2019;165(1):92–98. DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.097
24. Cruz-Loya M., Chu B.B., Jonklaas J., Schneider D.F., DiStefano J. 3rd. Optimized Replacement T4 and T4+T3 Dosing in male and female hypothyroid patients with different bmis using a personalized mechanistic model of thyroid hormone regulation dynamics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:888429. DOI: 10.3389/fendo.2022.888429
25. Gonzales K.M., Stan M.N., Morris J.C. 3rd., Bernet V., Castro M.R. The levothyroxine absorption test: a four-year experience (2015–2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid*. 2019;29(12):1734–1742. DOI: 10.1089/thy.2019.0256
26. Santos Monteiro S., Santos T.S., Lopes A.M., Oliveira J.C., Freitas C., Couto Carvalho A. Levothyroxine malabsorption or pseudo-malabsorption? A question in the management of refractory hypothyroidism. *Endocr. Connect*. 2022;11(12):e220355. DOI: 10.1530/EC-22-0355
27. Bellastella G., Caputo M., Maiorino M.I., Longo M., Scappaticcio L., Gugliano D., Esposito K. EMPATHY: A new tool for identifying the most suitable thyroxine formulation in hypothyroid patients. *Thyroid*. 2019;29(7):928–933. DOI: 10.1089/thy.2018.0493

28. Tanguay M., Girard J., Scarsi C., Mautone G., Larouche R. Pharmacokinetics and comparative bioavailability of a levothyroxine sodium oral solution and soft capsule. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2019;8(4):521–528. DOI: 10.1002/cpdd.608
29. Bornikowska K., Gietka-Czernel M., Racziewicz D., Glinicki P., Zgliczyński W. Improvements in quality of life and thyroid parameters in hypothyroid patients on ethanol-free formula of liquid levothyroxine therapy in comparison to tablet LT4 form: an observational study. *J. Clin. Med.* 2021;10(22):5233. DOI: 10.3390/jcm10225233
30. Virili C., Giovanella L., Fallahi P., Antonelli A., Santaguida M.G., Centanni M., Trimboli P. Levothyroxine therapy: changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:10. DOI: 10.3389/fendo.2018.00010
31. Cherella C.E., Wassner A.J. Update on congenital hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020;27(1):63–69. DOI: 10.1097/MED.0000000000000520
32. Guglielmi R., Grimaldi R., Negro R., Frasoldati A., Misischi I., Graziano F., Cipri C., Guastamacchia E., Triggiani V., Papini E. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocr. Metab. Immune Disord. Targets.* 2018;18(3):235–240. DOI: 10.2174/1871530318666180125155348
33. Gatta E., Bambini F., Buoso C., Gava M., Maltese V., Anelli V., Delbarba A., Pirola I., Cappelli C. Liquid levothyroxine formulations in patients taking drugs interfering with L-T4 absorption. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1080108. DOI: 10.3389/fendo.2022.1080108. PMID: 36561558; PMCID: PMC9764388
34. Markantes G.K., Dimitropoulos K., Mamali I., Tseti I., Sakellaropoulos G., Markou K.B., Michalaki M.A. Therapeutic equivalence of a new preparation of liquid levothyroxine with tablets in patients with overt primary hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2021;10(1):59–64. DOI: 10.1159/000508216
35. Fallahi P., Ferrari S.M., Elia G., Ragusa F., Paparo S.R., Antonelli A. L-T4 Therapy in enteric malabsorptive disorders. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:626371. DOI: 10.3389/fendo.2021.626371
36. Virili C., Capriello S., Stramazzo I., Brusca N., Santaguida M.G., Gargano L., Bagagliani M.F., Bruno G., Severi C., Centanni M. Daily requirement of softgel levothyroxine is independent from gastric juice pH. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1002583. DOI: 10.3389/fendo.2022.1002583
37. Liu H., Li W., Zhang W., Sun S., Chen C. Levothyroxine: conventional and novel drug delivery formulations. *Endocr. Rev.* 2023;44(3):393–416. DOI: 10.1210/edrv/bnac030
38. Vardarli I., Brandenburg T., Hegedüs L., Attanasio R., Nagy E., Papini E., Perros P., Weidemann F., Herrmann K., Führer D. A Questionnaire survey of german thyroidologists on the use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: the THESIS (treatment of hypothyroidism in europe by specialists: an international survey) collaborative. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2022;130(9):577–586. DOI: 10.1055/a-1832-0644
39. Naman A., Delemer B., Marot D., Michelet E., Decoudier B., Barraud S. Efficacy of subcutaneous Levothyroxine in a case of refractory hypothyroidism: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29690. DOI: 10.1097/MD.00000000000029690
40. Ritter M.J., Gupta S., Hennessey J.V. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020;27(5):318–322. DOI: 10.1097/MED.0000000000000558
41. Ghazi R.F., Al-Mayahy M.H. Levothyroxine sodium loaded dissolving microneedle arrays for transdermal delivery. *ADMET DMPK.* 2022;10(3):213–230. DOI: 10.5599/admet.1317
42. Levothyroxine. *RxList*. [Electronic resource]. URL: <https://www.rxlist.com/levothyroxine/generic-drug.htm> (Date of reference: 09.09.2023).
43. L-тироксин аналоги. VIDAL. [Электронный ресурс]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/l-thyroxin_23557/analogs (Дата обращения 09.09.2023) [L-thyroxine analogues. VIDAL. [Electronic resource]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/l-thyroxin_23557/analogs (Date of reference: 09.09.2023)].
44. Peterson S.J., Cappola A.R., Castro M.R. et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28(6):707–721. DOI: 10.1089/thy.2017.0681
45. Michaelsson L.F., la Cour J.L., Medici B.B. et al. Levothyroxine/liothyronine combination therapy and quality of life: is it all about weight loss? *Eur. Thyroid. J.* 2018;7(5):243–250. DOI: 10.1159/000490383
46. Bjerkreim B.A., Hammerstad S.S., Gulseth H.L., Berg T.J., Omundal L.J., Lee-Ødegård S., Eriksen E.F. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:816566. DOI: 10.3389/fendo.2022.816566
47. Hughes D.A., Skiadas K., Fitzsimmons D., Anderson P., Heald A. Liothyronine for hypothyroidism: a candidate for disinvestment or in need of further research? A value of information analysis. *BMJ Open.* 2021;11(12):e051702. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051702
48. Lattayer S., Christoph S., Theurer S., Hönes GS., Schmid KW., Führer D., Moeller LC. Thyroxine promotes lung cancer growth in an orthotopic mouse model. *Endocr. Relat. Cancer.* 2019;26(6):565–574. DOI: 10.1530/ERC-18-0353
49. Wu C.C., Islam M.M., Nguyen P.A., Poly T.N., Wang C.H., Iqbal U., Li Y.J., Yang H.C. Risk of cancer in long-term levothyroxine users: Retrospective population-based study. *Cancer Sci.* 2021;112(6):2533–2541. DOI: 10.1111/cas.14908
50. Alotaibe H.F., Alolaiwi L.A., Almutairi A., Alsubaie N., Badri M., Balaha M.F., Khafagy E.S., Alotaibi H.F. Association between levothyroxine replacement therapy and osteoporosis in Riyadh, Saudi Arabia: a matched case-control study. *Pharmazie.* 2022;77(10):295–298. DOI: 10.1691/ph.2022.2436
51. Lin S.Y., Lin C.L., Chen H.T., Kao C.H. Risk of osteoporosis in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018;34(5):805–812. DOI: 10.1080/03007995.2017.1378174
52. Kwak D., Ha J., Won Y., Kwon Y., Park S. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(5):e043007. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043007
53. Ku E.J., Yoo W.S., Lee E.K., Ahn H.Y., Woo S.H., Hong J.H., Chung H.K., Park J.W. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(12):3655–3667. DOI: 10.1210/clinem/dgab539
54. Yu H., Zhang W., Shen C., Zhang H., Zhang Y., Zou D., Gong X. Liver dysfunction induced by Levothyroxine Sodium Tablets (Euthyrox®) in a hypothyroid patient with Hashimoto's thyroiditis: case report and literature review. *Endocr. J.* 2019;66(9):769–775. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0078
55. Einfeldt M.N., Olsen A.S., Kristensen S.L., Khalid U., Faber J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H., Selmer C. Long-term outcome in patients with heart failure treated with levothyroxine: an observational nationwide cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(5):1725–1734. DOI: 10.1210/je.2018-01604
56. Mohajer B., Moradi K., Guermazi A., Mammen J.S.R., Hunter D.J., Roemer F.W., Demehri S. Levothyroxine use and longitudinal changes in thigh muscles in at-risk participants for knee osteoarthritis: preliminary analysis from Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res. Ther.* 2023;25(1):58. DOI: 10.1186/s13075-023-03012-y
57. Nagy E.V., Perros P., Papini E., Katko M., Hegedüs L. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid.* 2021;31(2):193–201. DOI: 10.1089/thy.2020.0515
58. Stott D.J., Rodondi N., Kearney P.M., Ford I., Westendorp R.G.J., Mooijaart S.P., Sattar N., Aubert C.E., Aujesky D., Bauer D.C., Baumgartner C., Blum M.R., Browne J.P., Byrne S., Collet T.H., Dekkers O.M., den Elzen W.P.J., Du Puy R.S., Ellis G., Feller M., Floriani C., Hendry K., Hurley C., Jukema J.W., Kean S., Kelly M., Krebs D., Langhorne P., McCarthy G., McCarthy V., McConnachie A., McDade M., Messow M., O'Flynn A., O'Riordan D., Poortvliet R.K.E., Quinn T.J., Russell A., Sinnott C., Smit J.W.A., Van Dorland H.A., Walsh K.A., Walsh E.K., Watt T., Wilson R., Gussekloo J.; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(26):2534–2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1603825
59. Gencer B., Moutzouri E., Blum M.R., Feller M., Collet T.H., Delgiovane C., da Costa B.R., Buffle E., Monney P., Gabus V., Müller H., Sykiotis G.P., Kearney P., Gussekloo J., Westendorp R., Stott D.J., Bauer D.C., Rodondi N. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Am. J. Med.* 2020;133(7):848–856. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018
60. Zijlstra L.E., Jukema J.W., Westendorp R.G.J., Du Puy R.S., Poortvliet R.K.E., Kearney P.M., O'Keefe L., Dekkers O.M., Blum M.R., Rodondi N., Collet T.H., Quinn T.J., Sattar N., Stott D.J., Trompet S.,

- den Elzen W.P.J., Gussekloo J., Mooijaart S.P. Levothyroxine treatment and cardiovascular outcomes in older people with subclinical hypothyroidism: pooled individual results of two randomised controlled trials. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:674841. DOI: 10.3389/fendo.2021.674841
61. Wildisen L., Feller M., Del Giovane C., Moutzouri E., Du Puy R.S., Mooijaart S.P., Collet T.H., Poortvliet R.K.E., Kearney P., Quinn T.J., Klöppel S., Bauer D.C., Peeters R.P., Westendorp R., Aujesky D., Gussekloo J., Rodondi N. Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: an ancillary study of a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(2):e2036645. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36645
62. Liu Y.S., Wei M., Wang L., Liu G., Ma G.P., Ono K., Cao Z.L., Yang M., Zheng M.Q. The impact of subclinical hypothyroidism on long-term outcomes in older patients undergoing percutaneous coronary intervention. *BMC Endocr. Disord*. 2021;21(1):43. DOI: 10.1186/s12902-021-00702-z
63. Pyun J.M., Park Y.H., Kim S. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis*. 2022;88(2):757–762. DOI: 10.3233/JAD-220302
64. van Vliet N.A., van Heemst D., Almeida O.P., Åsvold B.O., Aubert C.E., Bae J.B., Barnes L.E., Bauer D.C., Blauw G.J., Brayne C., Cappola A.R., Ceresini G., Comijs H.C., Dartigues J.F., Deegryse J.M., Dullaart R.P.F., van Eersel M.E.A., den Elzen W.P.J., Ferrucci L., Fink H.A., Flicker L., Grabe H.J., Han J.W., Helmer C., Huisman M., Ikram M.A., Imaizumi M., de Jongh R.T., Jukema J.W., Kim K.W., Kuller L.H., Lopez O.L., Mooijaart S.P., Moon J.H., Moutzouri E., Nauck M., Parle J., Peeters R.P., Samuels M.H., Schmidt C.O., Schminke U., Slagboom P.E., Stordal E., Vaes B., Völzke H., Westendorp R.G.J., Yamada M., Yeap B.B., Rodondi N., Gussekloo J., Trompet S; Thyroid studies collaboration. association of thyroid dysfunction with cognitive function: an individual participant data analysis. *JAMA Intern. Med*. 2021;181(11):1440–1450. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.5078
65. Du Puy R.S., Poortvliet R.K.E., Mooijaart S.P., Stott D.J., Quinn T., Sattar N., Westendorp R.G.J., Kearney P.M., McCarthy V.J.C., Byrne S., Rodondi N., Baretella O., Collet T.H., van Heemst D., Dekkers O.M., Jukema J.W., Smit J.W.A., Gussekloo J., den Elzen W.P.J. No effect of levothyroxine on hemoglobin in older adults with subclinical hypothyroidism: pooled results from 2 randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022;107(6):e2339–e2347. DOI: 10.1210/clinem/dgac106
66. Guan B., Luo J., Huang X., Tian F., Sun S., Ma Y., Yu Y., Liu R., Cao J., Fan L. Association between thyroid hormone levels and frailty in the community-dwelling oldest-old: a cross-sectional study. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2022;135(16):1962–1968. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002208
67. Ravensberg A.J., Poortvliet R.K.E., Du Puy R.S., Dekkers O.M., Mooijaart S.P., Gussekloo J. Effects of discontinuation of levothyroxine treatment in older adults: protocol for a self-controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(4):e070741. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-070741

Поступила 05.08.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Николаева Алла Витальевна — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>

Alla V. Nikolaeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy with courses in Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Faculty of Postgraduate Education and Professional Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4162-5416>

Дударев Михаил Валерьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>

Mikhail V. Dudarev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy with courses in Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Faculty of Postgraduate Education and Professional Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2508-7141>

Пименов Леонид Тимофеевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>

Leonid T. Pimenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Practice and Internal Medicine with a course in Emergency Medical Care, Faculty of Postgraduate Education and Professional Development, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3785-5603>

Резник Елена Владимировна — д-р мед. наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Elena V. Reznik — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шамбатов М.А.¹, Изможерова Н.В.^{1,2}, Попов А.А.^{1,2}, Гришина И.Ф.¹, Вихарева А.А.^{1,2}, Рябинина А.В.²

СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОК В ПОЗДНЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия

²ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения Российской академии наук, 620990, Екатеринбург, Россия

Цель. Выявить особенности структурно-геометрического ремоделирования левых камер сердца, диастолической функции левого желудочка и оценить наличие кальцификации клапанных структур сердца у женщин в поздней постменопаузе с различной обеспеченностью витамином D. **Материал и методы.** В одномоментное исследование включены 123 женщины, находящиеся в постменопаузе. Проводилось стандартное трансторакальное эхокардиосканирование с оценкой морфометрических вариантов ремоделирования левых камер сердца и его диастолической функции по трансмитральному потоку. Значимость различий оценивали с использованием критериев Манна–Уитни, χ^2 Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Медиана концентрации 25(OH)D в выборке составила 20,51 нг/мл (15,8÷26,73). Адекватную сывороточную концентрацию 25(OH)D имели 23 (19%) пациентки (1-я группа), в 100 (81%) случаях выявлен дефицит витамина D (2-я группа). В 1-й группе — 7 (31%) пациенток имели нормальную геометрию (НГ) левого желудочка (ЛЖ), в 1 (4%) случае установлено концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ, в 3 (13%) случаях установлена концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ, в 12 (52%) случаях выявлена эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ. Во 2-й группе НГ ЛЖ установлена в 27 (27%) случаях, в 8 (8%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 31 (31%) случае — КГ ЛЖ и в 34 (34%) случаях верифицирована ЭГ ЛЖ, различия незначимы ($p = 0,24$). У пациенток 2-й группы отмечено статистически значимое увеличение объема правого предсердия и толщины задней стенки ЛЖ. В 1-й группе в 11 (50%) случаях выявлена диастолическая дисфункция (ДД) ригидного типа, а в 11 (50%) случаев — псевдонормальный тип ДД. Во 2-й группе псевдонормальная ДД миокарда выявлена у 26 (26%) пациенток, 74 (74%) пациентки имели ДД ригидного типа, различия между группами значимы ($p < 0,001$). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 16 (70%) случаях в 1-й группе и в 88 (88%) случаях во 2-й группе, различия значимы ($p = 0,04$). **Заключение.** В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о значимом вкладе дефицита витамина D в изменение геометрии левых камер сердца, диастолической функции левого желудочка и кальцификацию клапанных структур.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность; эхокардиография; дефицит витамина D; постменопауза.

Для цитирования: Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Гришина И.Ф., Вихарева А.А., Рябинина А.В. Структурно-геометрические варианты ремоделирования левых камер сердца и диастолическая функция левого желудочка у пациенток в поздней постменопаузе с дефицитом витамина D. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):623–629.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-623-629>

Для корреспонденции: Изможерова Надежда Владимировна — e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Muraz A. Shambatov¹, Nadezhda V. Izmozherova^{1,2}, Artem A. Popov^{1,2}, Irina F. Grishina¹, Anna A. Vikhareva^{1,2}, Alla V. Ryabinina²

MORPHOMETRIC VARIANTS OF REMODELING AND DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN LATE POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY

¹Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 620028, Yekaterinburg, Russia

²Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990, Yekaterinburg, Russia

Aim. To reveal the features of the structural-geometric remodeling of the left chambers of the heart, the diastolic function of the left ventricle and to assess the presence of calcification of the valvular structures of the heart in late postmenopausal women with different levels of vitamin D. **Material and methods.** The cross-sectional study included 123 postmenopausal women. A standard transthoracic echocardiography was performed with an assessment of morphometric variants of remodeling of the left chambers of the heart and its diastolic function according to the transmitral flow. The significance of differences was assessed using the Mann–Whitney test, χ^2 Pearson. Differences and correlations were considered significant at $p < 0.05$. **Results.** The median concentration of 25(OH)D in the sample was 20.51 ng/ml (15.8÷26.73). Adequate serum concentration of 25(OH)D was observed in 23 (19%) patients (group 1), in 100 (81%) cases vitamin D deficiency was detected (group 2). In group 1 — 7 (31%) patients had normal geometry (NG) of the left ventricle (LV), LV concentric remodeling (CR) was diagnosed in 1 (4%) case, LV concentric hypertrophy (CH) was diagnosed in 3 (13%) cases, and LV eccentric hypertrophy (EH) was detected in 12 (52%) cases. In Group 2, LV NG was diagnosed in 27 (27%) cases, LV CR was detected in 8 (8%) cases, LV CH was detected in 31 (31%) cases, and LV EH was verified in 34 (34%) cases, the differences are insignificant ($p = 0.24$). Patients of group 2 showed a statistically significant increase in the volume of the right atrium (RA) and thickness of the posterior wall of

the left ventricle (TZSLV). In group 1, in 11 (50%) cases, rigid-type diastolic dysfunction (DD) was detected, and in 11 (50%) cases, a pseudo-normal type of DD was detected. In group 2, pseudonormal myocardial DD was detected in 26 (26%) patients, 74 (74%) patients had rigid-type DD, differences between groups were significant ($p < 0.001$). Calcifications were found in the annulus fibrosus in 16 (70%) cases in group 1 and in 88 (88%) patients in group 2, the differences were significant ($p = 0.04$). **Conclusion.** In the study, data were obtained indicating a significant contribution of vitamin D deficiency to changes in the geometry of the left chambers of the heart, diastolic function of the left ventricle, and calcification of valvular structures.

Key words: diastolic heart failure; echocardiography; vitamin d deficiency; postmenopause.

For citation: Shambatov M.A., Izmozherova N.V., Popov A.A., Grishina I.F., Vikhareva A.A., Ryabinina A.V. Morphometric variants of remodeling and diastolic function of the left ventricle in late postmenopausal patients with vitamin D deficiency. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):623–629. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-623-629>

For correspondence: Nadezhda V. Izmozherova — e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.05.2023 / Accepted 26.09.2023

Витамин D — прогормон стероидной природы, химические модификации которого обуславливают разнообразные биологические эффекты благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов [1–4]. В классическом представлении одной из основных функций витамина D является регуляция гомеостаза кальция за счет увеличения его абсорбции в кишечнике, резорбции в почках и стимуляции активности остеокластов [4]. Наиболее известными последствиями недостаточности витамина D у взрослых долгое время являлись повышенный риск падений, низкая минеральная плотность и переломы костей [3]. В последние десятилетия внимание исследователей привлекают неклассические эффекты витамина D, направленные на профилактику развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, онкологических и других заболеваний [1, 5, 6].

Недостаточный сывороточный уровень витамина D является независимым фактором кардиоваскулярного риска [5]. Установлены взаимосвязи сывороточного уровня витамина D и его метаболитов с уровнем артериального давления [5, 7, 8]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как правило, имеют низкий уровень витамина D [9–11]. Выявлена связь дефицита витамина D с неблагоприятными исходами у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [12].

Исследования дефицита витамина D у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса немногочисленны [10, 11, 13, 14]. При этом у женщин в постменопаузе возрастает частота как выявления дефицита витамина D [15], так и формирования различных вариантов ремоделирования левых камер сердца, которые могут являться самостоятельными факторами, имеющими прогностическое значение [16]. В настоящее время накоплены многочисленные доказательства тесной взаимосвязи между нарушением функций левого желудочка и его геометрической характеристикой при ряде заболеваний, протекающих с поражением сердечно-сосудистой системы [17]. Так, известно, что концентрическая гипертрофия (КГ) и эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) являются наиболее неблагоприятными

вариантами ремоделирования левого желудочка в плане развития ХСН, в том числе с сохраненной ФВ. Наряду с изменением формы камер, толщины стенок, систолической функции сердца отражением процесса ремоделирования левых камер сердца также принято считать изменение диастолической функции (ДФ) ЛЖ [18]. Диастола желудочков — фаза сердечного цикла, в течение которой происходит наполнение желудочков [18]. Диастолическая дисфункция (ДД) — нарушение наполнения ЛЖ в диастолу, развивающееся в результате замедления процессов релаксации и увеличения жесткости [18]. ДД ЛЖ — ведущее патогенетическое звено ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ [19,20].

Патогенетически ремоделирование камер сердца находится в тесной взаимосвязи с патологией эндотелия [21]. К нарушению функции эндотелия приводит широкий спектр факторов, в частности недостаточное обеспечение витамином D [22]. Протективная роль витамина D при эндотелиальной дисфункции может заключаться в увеличении эндотелиального синтеза оксида азота, ингибировании агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, уменьшении окислительного стресса, изменении мышечного тонуса сосудов, уменьшении синтеза вазопрессорных и провоспалительных молекул, модулировании иммунного ответа и ингибировании пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток [6].

Выявление новых молекулярных предикторов риска ремоделирования камер сердца с формированием прогностически неблагоприятных его вариантов и кальциноза клапанных структур сердца может способствовать разработке алгоритмов персонализированной первичной профилактики данных состояний.

Цель: выявить особенности структурно-геометрического ремоделирования левых камер сердца, диастолической функции левого желудочка и оценить наличие кальцификации клапанных структур сердца у женщин в поздней постменопаузе с различной обеспеченностью витамином D.

Материал и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 123 женщины в постменопаузе, медиана возраста 67 лет

(65±70 лет), продолжительность менопаузы — 18 лет (16±21 год).

Критерии включения: продолжительность периода постменопаузы не менее 5 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность III и IV функциональных классов, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, выявление зон гипокинезии при проведении эхокардиографии, в анамнезе острый инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, нарушение мозгового кровообращения.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Проведено стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном M-режимах на аппарате Mindray M7 в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества (2020) [18, 23, 24].

Оценивали максимальный передне-задний размер (ПЗР) (верхняя граница нормы до 40 мм), площадь (критерий нормы до 20 см²) и индексированный объем левого предсердия (ЛП).

При определении структурно-геометрических вариантов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная Ganau [25]. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ тела (г/м²), где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois [26]. Нормальные значения ИММЛЖ для женщин ≤ 95 г/м². Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) определялась по формуле: ОТС = (ТМЖПд + ТЗСд)/КДРЛЖ, где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу [18, 23]. Наибольшее распространение в клинической практике получило выделение четырех морфометрических вариантов ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая и концентрическая гипертрофия левого желудочка. У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при ОТС ≤ 0,42, концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ — при ОТС более 0,42. У пациентов с критическим или превышающим нормальные значения показателем ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало 0,42, то верифицировали как КГ ЛЖ, если значение ОТС было менее 0,42 — ЭГ ЛЖ [25].

ДФ ЛЖ оценивали по трансмитральному потоку с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной си-

столы (А), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [20,27].

ДД характеризуется увеличением индексированного объема ЛП более 34 мл/м², увеличением индексированной массы миокарда ЛЖ. Выявляли диастолическую дисфункцию при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу е' (септальная) < 7 см/с и/или е' (боковая) < 10 см/с; Е/е' > 14; индексированный объем ЛП > 34 мл/м²; скорость трикуспидальной регургитации > 2,8 см/с [18, 23, 27].

ДД миокарда ЛЖ классифицировали по трем типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный. При Е > А ДФ признавалась нормальной. Случаи с Е ≤ А рассматривали как ригидную ДФ, псевдонормальная ДД миокарда определялась при наличии структурных изменений сердца (увеличение ИММЛЖ, увеличение объемов ЛП и ЛЖ), снижении фракции выброса либо у пациентов старше 65 лет в случае Е > А и DT менее 200 мс.

Рестриктивный тип нарушения ДФ устанавливали при наличии структурных изменений сердца и Е/А более 2 [20, 27].

Сократительную функцию миокарда ЛЖ оценивали по методу Simpson в четырех и двухкамерной апикальных позициях в В-режиме [18, 23].

Уровень 25(ОН)D (общего 25-гидроксивитамина D) оценивали с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США). Сбор образцов венозной крови производился после 8-часового голодания. Прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(ОН)D в крови проводилась согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [28]: адекватным уровнем витамина D считали концентрацию 25(ОН)D более 30 нг/мл; дефициту витамина D соответствовала концентрация менее 30 нг/мл. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» (№ лицензии JPZ9041805602ARCN25ACD-6). Мера усреднения данных — медиана, мера разброса — 25÷75%. Различия оценивали с использованием критериев Краскела–Уоллиса, χ² Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при уровне $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании № 6 от 18.09.2020.

Результаты

На первом этапе исследования проведена оценка сывороточного уровня 25(ОН)D в выборке женщин постменопаузального периода.

Медиана концентрации 25(ОН)D в выборке составила 20,51 нг/мл (15,8÷26,73). Согласно классификации РАЭ [28], адекватную сывороточную концентрацию 25(ОН)D имели 23 (19%) пациентки (1-я группа), в 100 (81%) случаях выявлен дефицит витамина D (2-я группа).

Медиана возраста пациенток 1-й группы — 66 лет (63÷68 лет), продолжительность менопаузы — 18 лет

(14±21 год), 2-й группы — 68 лет (65±70,5 года), продолжительность менопаузы — 18 лет (16±21 год). Статистически значимых различий по возрасту и продолжительности менопаузы между группами не выявлено.

При оценке показателей эхокардиографии у пациенток, имеющих различные уровни витамина D, выявлены

изменения, свидетельствующие о структурно-функциональном ремоделировании ЛЖ, нарушении ДФ и патологии клапанного аппарата (табл. 1–3). Пациентки с дефицитом витамина имели статистически значимо более высокие значения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (табл. 1). Также во 2-й группе

Таблица 1 / Table 1

Морфофункциональные параметры диастолической функции ЛЖ у пациенток с различными сывороточными уровнями витамина D

Morphofunctional parameters of LV diastolic function in female patients with different vitamin D

Показатель	Адекватный уровень витамина D (n = 23)	Дефицит витамина D (n = 100)	p, Манна-Уитни
ПЗР ЛП, мм	43,5 (40,0±50,0)	45,0 (36,0±51,0)	0,87
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	32,73 (26,04±35,44)	31,99 (25,70±41,56)	0,97
Индексированный объем ПП, мл	23,13 (17,9±23,6)	25,45 (20,84±26,7)	0,02
КДО, мл	107,5 (90,0±116,0)	96,00 (89,5±107,0)	0,03
КСО, мл	34,0 (29,0±36,0)	32,00 (26,0±36,0)	0,24
Толщина МЖП, мм	10,0 (9,2±11,0)	10,00 (9,5±11,1)	0,58
ОТ ЗСЛЖ, мм	0,37 (0,34±0,41)	0,40 (0,38±0,44)	0,02
ИММЛЖ, г/м ²	103,5 (94,0±110,0)	101,00 (87,0±123,0)	0,88
УО, мл	73,5 (64,0±80,0)	67,0 (60,0±73,0)	0,046
ФВ, %	67,5 (64,0±70,0)	68,0 (62,35±70,5)	0,94
ФУ, %	39,0 (37,0±40,0)	42,0 (36,0±41,5)	0,88
Е, см/с	68,0 (60,5 ±74,5)	67,0 (53,0±74,0)	0,23
А, см/с	68,5 (62,0±93,0)	77,0 (69,0±91,0)	0,31
Е/А	1,03 (0,72±1,19)	0,8 (0,68±1,0)	0,04
е'	6,7(5,5±7,0)	8,2 (7,4±9,3)	< 0,01
Е/е'	10,0 (7,5±11,3)	11,0 (10,7±14,4)	< 0,01
DT, мс	190,0 (180,0±240,0)	211,0 (179,5±232,0)	0,61
КДД, мм рт. ст.	6,87 (6,19±9,42)	7,66 (5,12±9,61)	0,57
КДНС, дин/см ²	7,20 (6,76±9,97)	7,45 (5,34±9,78)	0,79

Примечание. Значения представлены в виде медианы [Q25+Q75]. ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДД — конечно-диастолическое давление, КДНС — конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТ ЗСЛЖ — относительная толщина задней стенки левого желудочка, ПЗР — передне-задний размер, ПП — правой предсердие, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, А — пиковая скорость позднедиастолического наполнения левого желудочка, DT — deceleration time (время замедления раннего диастолического наполнения), Е — пиковая скорость раннедиастолического наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А — отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости позднедиастолического наполнения левого желудочка, Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка.

Таблица 2 / Table 2

Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка

Morphofunctional parameters of LV diastolic function in female patients with different vitamin D serum levels

	Вся выборка (n = 123)	Адекватный уровень витамина D (n = 23)	Дефицит витамина D (n = 100)	χ ² ; p
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	34 (28)	7 (31)	27 (27)	4,25; 0,24
КР ЛЖ, n (%)	9 (7)	1 (4)	8 (8)	
КГ ЛЖ, n (%)	34 (28)	3 (13)	31 (31)	
ЭГ ЛЖ, n (%)	46 (37)	12 (52)	34 (34)	

Примечание. ЛЖ — левый желудочек, КР — концентрическое ремоделирование, КГ — концентрическая гипертрофия, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

Таблица 3 / Table 3

Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток с различными сывороточными уровнями витамина D, n (%)

Calcification of valves and fibrous rings of the heart in female patients with different serum levels of vitamin D, n (%)

	Адекватный уровень витамина D (n = 23)	Дефицит витамина D (n = 100)	χ^2 ; p
Кальцинаты клапанов сердца, n (%)	5 (22)	18 (18)	0,17; 0,68
Кальцинаты клапанных колец сердца, n (%)	16 (70)	88 (88)	4,22; 0,04

установлено значимое утолщение относительной толщины задней стенки левого желудочка (ОТ ЗСЛЖ) (табл. 1). Пациентки 2-й группы также характеризовались статистически значимым увеличением объема правого предсердия (ПП) (табл. 1).

При оценке частоты выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток с адекватным уровнем витамина D3 установлено, что 7 (31%) пациенток имели НГ ЛЖ, в 1 (4%) случае установлено КР ЛЖ, в 3 (13%) случаях — КГ ЛЖ, в 12 (52%) случаях выявлена ЭГ ЛЖ (табл. 2). Среди пациенток с дефицитом витамина D3 НГ ЛЖ установлена в 27 (27%) случаях, в 8 (8%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 31 (31%) случае выявлена КГ ЛЖ и в 34 (34%) случаях верифицирована ЭГ ЛЖ, различия между группами незначимы ($\chi^2 = 4,25$; $p = 0,24$) (табл. 2).

Нарушение диастолической функции выявлено у 122 пациенток из 123 включенных в исследование. Пациентка с нормальной ДФ имела адекватный уровень витамина D. В 1-й группе в 11 (50%) случаях выявлена ДД ригидного типа, а в 11 (50%) случаях — псевдонормальный тип ДД. Во 2-й группе псевдонормальная ДД миокарда выявлена у 26 (26%) пациенток, 74 (74%) пациенток имели ДД ригидного типа. Рестриктивная ДД не выявлена ни в одном случае. Группы статистически различались по частоте выявления типа ДД ($\chi^2 = 20,61$; $p < 0,001$).

В 1-й группе кальцификация створок митрального и аортального клапанов обнаружена у 5 (22%) пациенток, во 2-й группе — у 18 (18%) (табл. 3). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 16 (70%) случаях в 1-й группе и у 88 (88%) пациенток 2-й группы, различия статистически значимы (табл. 3).

Обсуждение

В целом полученные нами результаты соответствуют публикациям о связи уровня витамина D и параметров диастолической функции [11, 29, 30]. У больных с дефицитом витамина D установлено увеличение частоты регистрации ДД ЛЖ [9, 31].

Исследования на животных свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что витамин D может действовать как антигипертрофический гормон [29, 32].

Большой интерес вызывают патофизиологические механизмы действия витамина D, способствующие замедлению прогрессирования ДД и впоследствии — ХСНсФВ. Дефицит витамина D ассоциирован с более высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие ингибирования эффектов РААС вита-

мином D [33, 34]. Также отмечено, что витамин D ингибирует экспрессию генов ренина на транскрипционном уровне [35]. Другим механизмом патогенеза ДД может являться влияние витамина D на процессы воспаления, ремоделирования, фиброобразования, атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [36]. Также важным механизмом развития ДД и ХСН является хроническое неспецифическое воспаление, поддержанию которого способствует недостаточный уровень витамина D [37, 38].

Витамин D обладает антиатерогенными свойствами, регулируя активность многих провоспалительных цитокинов, обуславливающих образование атеросклеротических бляшек (факторы некроза опухоли альфа и бета, интерлейкина-2), которые способствуют активации макрофагов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Продемонстрировано, что активный метаболит витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол) регулирует ряд сигнальных путей, ответственных за пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [39, 40].

Кроме того, витамин D может играть важную роль в регуляции обмена коллагена, в том числе коллагена в миокарде. У пациентов с дефицитом витамина D отмечено повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов [41]. Повышенная активность тканевых ММП 2-го и 9-го типов связана с накоплением коллагена и гипертрофией кардиомиоцитов [42, 43].

Витамин D уменьшает высвобождение натрийуретического пептида (NT-proBNP), чем также способствует ингибированию гипертрофии миокарда [44].

Витамин D усиливает кальциевый ток в кардиомиоцитах, способствуя релаксации кардиомиоцитов, что обуславливает снижение конечного диастолического давления в левом желудочке [45]. Вышеописанный механизм может обуславливать в том числе изменение геометрии левого желудочка, формирование гипертрофии миокарда левого желудочка и развитие различных вариантов ремоделирования левого желудочка. Определение варианта ремоделирования ЛЖ имеет важное практическое значение, так как определяет течение, прогноз и выбор тактики ведения пациента. При этом концентрическая и эксцентрическая гипертрофии миокарда левого желудочка являются прогностически наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка. Кроме того, даже в случае сохраненной контрактной функции миокарда ЛЖ на фоне геометрических изменений она может приводить к его дисфункции.

Малоизученными остаются патофизиологические механизмы, обуславливающие увеличение частоты

кальцификации клапанных структур сердца при недостаточности витамина D. Вероятно, дефицит витамина D способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, провоцирующего кальцификацию сердечных клапанов [46]. Тем не менее в настоящем исследовании не установлено ассоциации регистрации кальцификации клапанных структур в зависимости от обеспеченности витамином D.

Дефицит витамина D встречается более чем у половины женщин постменопаузального периода [15]. Ведущая причина развития дефицита витамина D в постменопаузе — дефицит эстрогенов. К прочим факторам, определяющим снижение уровня витамина D в постменопаузе, относят нарушение абсорбции витамина D в кишечнике, снижение инсоляции ввиду уменьшения двигательной активности и угнетение синтеза витамина D в коже. На молекулярном уровне взаимодействие между уровнями эстрогенов и витамина D опосредуется на уровне внутриклеточных сигнальных путей [47]. Экспрессия функциональной формы рецептора витамина D зависит от ERK1/2 фосфорилирования, вызываемого активацией эстрогеновых рецепторов [47].

Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о значимом вкладе дефицита витамина D в изменение геометрии и функции левого желудочка. Также среди пациенток с дефицитом витамина D отмечена повышенная частота выявления кальцификации клапанных структур сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Соблюдение этических норм при проведении исследования. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lavie C.J., Dinicolantonio J.J., Milani R., O'Keefe J.H. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013;128(22):2404–2406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902
- Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing*. 2014;43(5):589–591. DOI: 10.1093/ageing/afu104
- Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009;19(2):73–78. DOI: 10.1016/J.ANNEPIDEM.2007.12.001
- Fleet J.C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017;453:36–45. DOI:10.1016/J.MCE.2017.04.008
- Cosentino N., Campodonico J., Milazzo V. Vitamin D and cardiovascular disease: Current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13(10). DOI:10.3390/nu13103603
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):227–233. [Drapkina O.M., Shepel R.N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):227–233. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233
- Pilz S., Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8(11):1599–1608. DOI: 10.1586/erc.10.142
- Sluyter J.D., Camargo C.A., Stewart A.W. et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D supplementation on central blood pressure parameters: A randomized controlled trial substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10). DOI: 10.1161/JAHA.117.006802
- Pilz S., Tomaschitz A. Vitamin D status: To be considered in heart failure patients! *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6):595–596. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr018
- Liu L.C.Y., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6):619–625. DOI: 10.1093/EURJHF/HFR032
- Nolte K., Herrmann-Lingen C., Platschek L. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):262–270. DOI: 10.1002/ehf2.12413
- Schierbeck L.L., Jensen T.S., Bang U., Jensen G., Køber L., Jensen J.E.B. Parathyroid hormone and vitamin D—markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6):626–632. DOI: 10.1093/EURJHF/HFR016
- Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(10):3927–3935. DOI: 10.1210/JC.2008-0784
- Pandit A., Mookadam F., Boddu S. et al. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart*. 2014;1(1):e000011. DOI: 10.1136/OPENHRT-2013-000011
- Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J. Intern. Med.* 2006;260(3):245–254. DOI: 10.1111/J.1365-2796.2006.01685.X
- Maslov P.Z., Kim J.K., Argulian E. et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):192–203. DOI: 10.1016/J.JCHF.2018.12.018
- Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F. et al. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;106(1):62–69. DOI: 10.5935/ABC.20160005
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321–1360. DOI: 10.1093/EHJCI/JEW082
- Chand V. Understanding diastolic dysfunction. *JAAPA*. 2006;19(3). DOI: 10.1097/01720610-200603000-00006
- Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020;13(1):245–257. DOI: 10.1016/J.JCMG.2018.12.034
- Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020;12(2). DOI: 10.3390/NU12020575
- Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S. et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241–274. DOI: 10.1016/J.ECHO.2017.11.013
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–374. [Russian Society of Cardiology (RSC) (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11):311–374. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19(7):1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
- du Bois D., du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–313

27. Lang R.M., Badano L.P., Victor M.A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/J.ECHO.2014.10.003
28. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Probl. Endocrinol. (Mosk)*. 2016;62(4):60–84. (In Russian)]. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84
29. Ameri P., Canepa M., Milaneschi Y. et al. Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Intern. Med.* 2013;273(3):253. DOI: 10.1111/JOIM.12007
30. Осипова О.А., Гостева Е.В., Татаринцева Ю.В., Жернакова Н.И., Екушева Е.В., Горелик С.Г. Дефицит витамина D у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Успехи геронтологии*. 2021;34(4):566–571. [Osipova O.A., Gosteva E.V., Tatarintseva Y.V., Zhernakova N.I., Ekusheva E.V., Gorelik S.G. Vitamin D deficiency in elderly with arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Adv. Gerontol.* 2021;34(4):566–571. (In Russian)].
31. van Ballegooijen A.J., Snijder M.B., Visser M. et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: The Hoorn Study. *Ann. Nutr. Metab.* 2012;60(1):69–77. DOI: 10.1159/000336173
32. Chen S., Law C.S., Grigsby C.L. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124(17):1838–1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680
33. Sigmund C.D. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*. 2002;110(2):155–156. DOI: 10.1172/JCI16160
34. Li Y.C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system. *Clin. Chem.* 2014;60(3):561–562. DOI: 10.1373/clinchem.2013.216150
35. Zhang W., Chen L., Zhang L. et al. Administration of exogenous 1,25(OH)₂D₃ normalizes overactivation of the central renin-angiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice. *Neurosci. Lett.* 2015;588:184–189. DOI: 10.1016/J.NEULET.2015.01.013
36. Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Шишкова В.Н., Драпкина О.М. Витамин D и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и точки пересечения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2021;1:54–59. [Yaraliev A.E.K., Skripnikova I.A., Shishkova V.N., Drapkina O.M. Vitamin D and chronic heart failure: relationship and intersection points. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2021;1:54–59. (In Russian)]. DOI: 10.24412/2076-4189-2021-1234737
37. Surdu A.M., Pinzariu O., Ciobanu D.M. et al. Vitamin D and its role in the lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–16. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9020172
38. Chauss D., Freiwald T., McGregor R. et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nat. Immunol.* 2022;23(1):62–74. DOI: 10.1038/S41590-021-01080-3
39. Wang T.J. Vitamin D and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Med.* 2016;67:261–272. DOI: 10.1146/ANNUREV-MED-051214-025146
40. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014;21(3):319–329. DOI: 10.1016/J.CHEMBIOL.2013.12.016
41. Nitsa A., Toutouza M., Machairas N., Mariolis A., Philippou A., Koutsilieris M. Vitamin D in cardiovascular disease. *In Vivo*. 2018;32(5):977–981. DOI: 10.21873/INVIVO.11338
42. Yabluchanskiy A., Ma Y., Iyer R.P., Hall M.E., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/PHYSIOL.00029.2013
43. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.* 2018;81:241–330. DOI: 10.1016/BS.APHA.2017.08.002
44. Wu J., Garami M., Cheng T., Gardner D.G. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.* 1996;97(7):1577–1588. DOI: 10.1172/JCI118582
45. Aleksova A., Janjusevic M., Gagno G. et al. The role of exercise-induced molecular processes and vitamin D in improving cardiorespiratory fitness and cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Front Physiol.* 2022;12. DOI: 10.3389/FPHYS.2021.794641
46. Подзолков В.И., Покровская А.Е., Панасенко О.И. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология. *Терапевтический архив* 2018;90(9):144–150. [Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Panasenko O.I. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018;90(9):144–150. (In Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh2018090144-150
47. Gilad L.A., Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 2007;38(6):603–618. DOI: 10.1677/JME-06-0040

Поступила 25.05.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Шамбатов Мурад Акбар оглы — аспирант кафедры фармакологии и клинической ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

Muraz A. Shambatov — Graduate student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

Измозжерова Надежда Владимировна — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-клинический фармаколог Минздрава Свердловской области. <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, chief freelance specialist-clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Попов Артем Анатольевич — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Artem A. Popov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Гришина Ирина Федоровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Irina F. Grishina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Ural State Medical University

Вихарева Анна Андреевна — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

Anna A. Vikhareva — Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

Рябинина Алла Валентиновна — главный врач поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>

Alla V. Ryabinina — Head physician of the clinic, Institute of High-Temperature Electrochemistry, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>

© ПАНОВА Е.И., МОРОЗОВА Е.П., 2023

Панова Е.И., Морозова Е.П.

СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603000, Нижний Новгород, Россия

Ожирение — глобальная проблема общественного здравоохранения в XXI веке. Наиболее неблагоприятные эффекты связывают с его висцеральным типом, с накоплением метаболически активного эпикардального жира и формированием липотоксической кардиомиопатии, сопряженной со значимыми морфофункциональными изменениями миокарда, клинически сопровождающимися высоким риском развития нарушений сердечного ритма. Цель исследования: выявить структуру (частоту и характер) нарушений сердечного ритма у мужчин трудоспособного возраста с андронидным ожирением, изучить связь аритмий с особенностями липидного спектра крови пациентов. Материал и методы. Обследовано 98 молодых мужчин с висцеральным ожирением и 46 мужчин с избыточной массой тела. Группу контроля составили 40 здоровых мужчин с нормальной массой тела. Всем больным проводилось ЭКГ-мониторирование, ЭхоКГ и определение уровня липидов сыворотки крови. Результаты. Наличие ожирения статистически значимо ассоциировано с риском развития парных наджелудочковых экстрасистол, частых желудочковых экстрасистол, синусовой аритмии, фибрилляции предсердий. Нарастание степени тяжести ожирения сопровождалось тенденцией к большей частоте аритмий: при ожирении I степени частота фибрилляции предсердий составила 12,3%, II–III степени — 21,2%, $p = 0,25$; частая желудочковая экстрасистолия при аналогичных степенях ожирения — 13,8 и 21,1% соответственно. Фибрилляция предсердий существенно чаще выявлялась на фоне липидных нарушений, преимущественно при снижении холестерина липопротеинов высокой плотности. Заключение. Основным типом нарушения ритма сердца у больных с ожирением являются суправентрикулярные аритмии, преимущественно фибрилляция предсердий, частота возникновения которой возрастает пропорционально увеличению массы тела пациента. Абдоминальное ожирение приводит к увеличению желудочковой эктопической активности. Дислипидемия является одним из факторов риска формирования нарушений ритма у этих пациентов.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение; липотоксическая кардиомиопатия; нарушения сердечного ритма; фибрилляция предсердий; дислипидемия.

Для цитирования: Панова Е.И., Морозова Е.П. Структура нарушений сердечного ритма у пациентов с ожирением. Клиническая медицина. 2023;101(12):630–636. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-630-636>

Elena I. Panova, Elena P. Morozova

STRUCTURE OF CARDIAC RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH OBESITY AND ASSOCIATED WITH IT DYSLIPIDEMIA AS AN ARRHYTHMOGENIC FACTOR

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Russia

Obesity is a global public health problem in the twenty-first century. The most adverse it's effects are associated with visceral type, with accumulation of epicardial fat, showing high metabolic activity, dysfunction and important role in the development of lipotoxic cardiomyopathy linked with significant morphological and functional myocardial changes, accompanying by high risk of heart rhythm disorders. The aim of the study: to identify structure (frequency and character) of cardiac arrhythmias in men of employable age with visceral obesity, to establish the relationship of arrhythmias with features of the blood lipid spectrum of these patients. Material and methods. 98 men with abdominal obesity and 46 overweight patients were examined. The control group consisted of 40 healthy patients with normal body weight. All the patients were undergone ECG monitoring, echocardiography and analysis of serum lipid levels. Results. The presence of obesity is statistically significantly associated with the risk of supraventricular couplets, frequent ventricular extrasystoles, sinus arrhythmia and atrial fibrillation. The increase in the severity of obesity was accompanied by a tendency to a greater frequency of arrhythmias: in obesity of I degree, the frequency of atrial fibrillation was 12.3%, II–III degree — 21.2%, $p = 0.25$; frequent ventricular extrasystoles with similar degrees of obesity — 13.8% and 21.1%, respectively. Atrial fibrillation was significantly more often detected against the background of lipid disorders, mainly with a decrease in HDLP. Conclusion. The main type of heart rhythm disturbance in patients with obesity are supraventricular arrhythmias, mainly atrial fibrillation, the frequency of which increases in proportion to the increase in the patient's body weight. Abdominal obesity leads to an increase in ventricular ectopic activity. Dyslipidemia is the one of risk factors for arrhythmias in these patients.

Key words: abdominal obesity; lipotoxic cardiomyopathy; cardiac arrhythmias; atrial fibrillation; dyslipidemia.

For citation: Panova E.I., Morozova E.P. Structure of cardiac rhythm disorders in patients with obesity and associated with it dyslipidemia as an arrhythmogenic factor. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):630–636. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-630-636>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.06.2023 / Accepted 26.09.2023

Стремительный рост заболеваемости ожирением в последние десятилетия привел к прогрессивному увеличению числа лиц всех возрастных групп, страдающих этой патологией, частота которой за последние годы выросла в 3 раза, а в мире общее количество человек с избыточной массой тела и ожирением превышает 2 млрд [1, 2]. Ожирению принадлежит 3-е место в структуре основных факторов сердечно-сосудистого риска, а сердечно-сосудистая патология сохраняет свои главенствующие позиции у лиц с избыточной массой тела [3]. Безусловная роль ожирения в развитии сердечно-сосудистой патологии была продемонстрирована еще Фрамингемским исследованием [4].

Современные представления о прогностической сущности ожирения в аспекте высокого кардиометаболического риска [5] относятся к специфическому распределению жировой ткани в организме в виде высокого содержания висцерального жира (ВЖ) [6], в том числе эпикардального, который обладает выраженной гормональной и метаболической активностью [7], запуская цепь патологических механизмов, реализующихся в развитии липотоксической кардиомиопатии [8, 9]. Неблагоприятные влияния на структуру и функцию миокарда за счет специфического поражения [9–13] приводят к ремоделированию сердца вследствие гипертрофии и дилатации левого желудочка и предсердия в отсутствие артериальной гипертензии [14]. Формирование значимых морфологических и функциональных изменений сердечной мышцы [14–17] провоцирует развитие тахикардий разного характера, которые чрезвычайно часты при ожирении [11, 15–17], что в значительной мере ухудшает прогноз и прогрессирование хронической сердечной недостаточности в этой группе больных. Наиболее известным нарушением ритма при ожирении является фибрилляция предсердий (ФП) [18–20]. Реже развиваются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (НЖЭ, ЖЭ), наджелудочковая тахикардия (НЖТ) [19, 21].

Нарушения сердечного ритма при ожирении связывают с увеличенным размером левого предсердия [22, 23] и развитием инфильтрации миокарда дисфункциональной жировой тканью. Происходящие в ней процессы воспаления и фиброза приводят к развитию электрического ремоделирования предсердий и выражаются в нарушении внутрипредсердной проводимости и формировании блока проведения возбуждения [21–24], ухудшении реполяризации из-за блокады калиевых каналов и развитии желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти среди лиц с ожирением, не имеющих ИБС [23, 25].

Проблема нарушений ритма характеризуется особой значимостью у мужчин молодого возраста, рост распространенности ожирения среди которых превышает таковой у женщин, а частота сердечно-сосудистых событий сохраняется на высоком уровне. Это диктует необходимость дальнейших исследований особенностей сердечного ритма у пациентов трудоспособного возраста с ожирением и метаболическим синдромом.

Цель исследования. Выявить структуру (частоту и характер) нарушений сердечного ритма у мужчин тру-

доспособного возраста с андронидным ожирением, изучить связь аритмий с особенностями липидного спектра крови.

Материал и методы

На клинической базе кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России проведено обследование 98 молодых мужчин с висцеральным ожирением (средний индекс массы тела (ИМТ) составил $32,3 \pm 1,2$ кг/м², коэффициент талия–бедро — отношение обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ) — $1,01 \pm 0,01$) и 46 мужчин с избыточной массой тела (средний ИМТ $27,8 \pm 0,9$ кг/м², ОТ/ОБ в среднем $0,96 \pm 0,01$). Группу контроля составили 40 практически здоровых мужчин с нормальной массой тела (ИМТ — $23,1 \pm 0,8$ кг/м², ОТ/ОБ — $0,93 \pm 0,01$).

Больные всех групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст $41,9 \pm 2,0$, $43,4 \pm 1,2$ и $44,1 \pm 0,8$ года соответственно, $p = 0,1$). В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, врожденными и приобретенными пороками сердца, вторичным ожирением, патологией щитовидной железы.

Наличие ожирения у обследованных пациентов сопровождалось такими жалобами, как одышка, чувство сердцебиения при физической нагрузке, повышенная утомляемость.

Инструментальные исследования включили ЭКГ покоя, суточное мониторирование ЭКГ (ЭКГ-МТ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой общепринятых параметров структуры миокарда.

ЭКГ-МТ проводилось в течение 24 часов с оценкой максимальной, минимальной и средней частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей вариабельности сердечного ритма за сутки, количества эпизодов и продолжительности отдельных видов аритмий и блокад. При анализе ЭКГ учитывали ритм сердца (синусовый ритм, синусовая аритмия, фибрилляция предсердий (ФП)), наличие одиночных и парных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол (НЖЭ, ЖЭ), пробежек наджелудочковой и желудочковой тахикардии (НЖТ, ЖТ), наличие блокад (синоатриальная, предсердная, атриовентрикулярная блокады, блокада ножек пучка Гиса). Согласно «Национальным российскими рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике» (2013) и «Клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств» (2017), в оценке экстрасистол указывалось общее их количество, среднее количество в час, а также «плотность» экстрасистол в процентном отношении к синусовому ритму. Частая экстрасистолия у пациентов определялась, если «плотность» ЖЭ в течение суток превышала 24%.

Лабораторное обследование включало оценку стандартных параметров: клинический анализ крови, мочи, гликемия натощак, липидограмма: общий холестерин

(ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) с расчетом коэффициента атерогенности (КА), электролиты (калий, натрий) плазмы, уровень тиреотропного гормона.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова–Смирнова (для выборок с числом наблюдений более 50) и Шапиро–Уилка (для выборок с числом наблюдений менее 50). При правильном распределении данные представлялись в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при неправильном — в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей ($Me [25p; 75p]$). Для суждения о статистической значимости различий между двумя группами применяли *t*-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна–Уитни, при использовании качественных признаков — критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Различия между тремя и более группами одновременно анализировали по критерию Краскела–Уоллиса. Для изучения роли факторов риска рассчитывали относительный риск (ОР) с доверительным интервалом (ДИ) по отношению распространенности нарушений ритма в группе с ожирением к группе с нормальной массой тела. Вероятность ошибки обозначали символом *p*. Критический уровень значимости (*p*) в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Анализ показал нарастание частоты как суправентрикулярных, так и желудочковых аритмий у обследованных пациентов по мере увеличения массы тела, при этом разница в частоте парных НЖЭ, частых и аллоритмических ЖЭ и ФП достигала уровня статистической значимости, $p < 0,05$ (табл. 1). Нельзя не отметить, что особенно наглядными были различия по частоте встречаемости ФП, которая регистрировалась у 15,3% обследуемых с ожирением, у 4,3% — при избыточной массе тела, в то время как в группе контроля подобных нарушений ритма не выявлено.

Характер ФП был следующим: 13 человек (все с ожирением) имели перманентную форму (эусистолический вариант), 4 — персистирующую (2 — с ожирением, 2 — с избытком массы тела). Давность перманентной ФП ва-

рировалась от 1,5 до 3 лет (в среднем — $1,95 \pm 0,7$ года), персистирующей — от 1 до 2 лет (в среднем — $1,47 \pm 0,4$ года).

По результатам частоты различных видов аритмий были рассчитаны относительные риски у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми обследованными (табл. 2). Как видно из таблицы, ожирение ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска как суправентрикулярных (ФП, парных НЖЭ), так и желудочковых (частых ЖЭ, общего количества желудочковых экстрасистол за сутки), $p < 0,05$, аритмий, при этом максимальный риск касался ФП: относительный риск данной аритмии возрастал на фоне ожирения более чем в 6 раз (ОР = 6,12).

Не только факт наличия, но и нарастание степени тяжести ожирения сопровождалось тенденцией к большей частоте аритмий (табл. 3), при этом разница в выявляемости частой НЖЭ достигала статистической значимости. Так, при I степени ожирения эта аритмия регистрировалась с частотой 4,6%, II–III — 21,4%, $p = 0,027$.

Таким образом, андронное ожирение у мужчин трудоспособного возраста ассоциировано с увеличением частоты выявляемости и риска развития аритмий сердца, при этом статистически значимо чаще, по нашим данным, выявляются такие аритмии, как ФП и частая НЖЭ. Нарастание степени тяжести ожирения сопровождается тенденцией к увеличению аритмогенной активности.

Сравнительная оценка структурных характеристик миокарда по данным ЭхоКГ в зависимости от массы тела продемонстрировала ряд особенностей (табл. 4). Параметры миокарда на фоне ожирения отличались значимо большими показателями размеров левого предсердия, признаками гипертрофии левого желудочка, что объясняется ассоциированными с ожирением факторами: инсулинорезистентностью (ИР) с гиперинсулинемией, выраженной гормональной активностью эпикардиального жира с секрецией адипоцитокинов (лептина, резистина и др.), являющихся факторами, способствующими нарушению структуры миокарда и приводящими в итоге к ремоделированию сердца даже при нормальных показателях «офисного» артериального давления [14–17].

Оценка взаимосвязи структурных изменений миокарда и нарушений ритма сердца выявила следующие особенности: дилатация левого предсердия чаще ассоциировалась с возникновением ФП (ОР 3,4; ДИ 3,12–3,7;

Таблица 1 / Table 1

Характер и частота аритмий у мужчин в зависимости от массы тела, % (n)

The nature and frequency of arrhythmias in men depending on body weight, % (n)

Вид нарушений ритма	Нормальная масса тела (n = 40) 1	Избыточная масса тела (n = 46) 2	Ожирение (n = 98) 3	$p\chi^2$ между группами			
				1–2	1–3	2–3	1–2–3
НЖЭ парные	15,0 (6)	21,7 (10)	34,7 (34)	0,27	0,021	0,4	0,039
ЖЭ частые	2,5 (1)	6,5 (3)	13,3 (13)	0,51	0,047	0,38	0,44
ЖЭ, аллоритмии	2,5 (1)	0 (0)	14,3 (12)	0,36	0,062	0,008	0,012
ФП	0 (0)	4,3 (2)	15,3 (15)	0,32	0,004	0,046	0,008

Примечание: НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2 / Table 2

Влияние ожирения на развитие различных нарушений ритма

The influence of obesity on the development of various cardiac rhythm disorders

Вид нарушений ритма	ОР	ДИ	$p\chi^2$
НЖЭ частые	2,50	2,36–2,54	0,379
НЖЭ парные	2,31	2,09–2,55	0,021
НЖЭ, аллоритмии	0,82	0,77–0,87	0,728
НЖЭ, общее количество	1,63	1,46–1,83	0,106
НЖТ	1,91	1,79–2,02	0,270
ЖЭ частые	5,31	5,06–5,56	0,047
ЖЭ парные	3,67	3,53–3,83	0,169
ЖЭ, аллоритмии	4,90	4,68–5,13	0,075
ЖЭ высоких градаций	1,26	1,11–1,43	0,388
ЖЭ, общее количество	2,65	2,45–2,88	0,033
ФП	6,12	5,82–6,44	0,004

Примечание. НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ФП — фибрилляция предсердий, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

$p = 0,029$), а гипертрофия левого желудочка — с ЖЭ (ОР 2,09; ДИ 1,86–2,34; $p = 0,038$).

Исследование выявило особенности метаболизма у пациентов с андронидным ожирением (АЖ) и избыточной МТ в виде атерогенной дислипидемии, что характерно для данной категории больных. Так, частота выявляемости повышенных показателей уровня ТГ (превышающих референсные значения), коэффициента атерогенности, а также сниженных ХС ЛПВП была значимо больше на фоне ожирения (табл. 5).

Корреляционный анализ подтвердил наличие связи ожирения с липидным дисметаболизмом. Так, выявлена значимая обратная связь ИМТ с ХС ЛВП ($r = -0,26$, $p = 0,001$).

Обследование больных с ФП на фоне ожирения выявило характерное для них значимое снижение фракции ХС ЛПВП — 1,0 [0,8; 1,1] против 1,3 [1,0; 1,5] ммоль/л у лиц без ФП, $p = 0,09$, при отсутствии достоверных различий других показателей липидемии. Данная особенность сопровождалась значимым (в 4,95 раза) увеличением риска развития указанной аритмии, $p < 0,001$ (табл. 6).

Таблица 3 / Table 3

Характер и частота аритмий у мужчин в зависимости от степени ожирения, % (n)

The nature and frequency of arrhythmias in men depending on the obesity degree, % (n)

Вид нарушений ритма	Ожирение I степени (n = 65) 1	Ожирение II степени (n = 19) 2	Ожирение III степени (n = 14) 3	$p\chi^2$ между группами			
				1–2	1–3	2–3	1–2–3
НЖЭ частые	4,6 (3)	0 (0)	21,4 (3)	0,340	0,065	0,067	0,027
НЖЭ парные	32,3 (21)	26,3 (5)	57,1 (8)	0,619	0,080	0,073	0,144
НЖЭ, аллоритмии	7,7 (5)	0 (0)	21,4 (3)	0,212	0,122	0,067	0,082
НЖЭ, общее количество	33,8 (22)	26,3 (5)	57,1 (8)	0,536	0,103	0,073	0,162
ЖЭ частые	13,8 (9)	21,1 (4)	0 (0)	0,444	0,349	0,119	0,205
ЖЭ парные	9,2 (6)	15,8 (3)	0 (0)	0,416	0,584	0,244	0,300
ЖЭ, аллоритмии	10,8 (7)	21,1 (4)	7,1 (1)	0,242	0,683	0,271	0,398
ЖЭ, общее количество	20 (13)	31,6 (6)	7,1 (1)	0,288	0,253	0,089	0,225
ФП	12,3 (8)	26,3 (5)	14,3 (2)	0,137	0,840	0,403	0,326

Примечание: НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4 / Table 4

Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с ожирением и нормальной массой тела (Me [25p; 75p])

Comparative characteristics of echocardiography parameters in patients with obesity and normal body weight (Me [25r; 75r])

Показатель, единицы	Ожирение (n = 98)	Нормальная масса тела (n = 40)	p
ЛП, мм	40 [38; 45]	36 [34; 41]	0,0001
ПП, мм	32 [28; 38]	31 [28; 38]	0,96
ЛЖ (КДР), мм	50 [48; 53,5]	50 [47; 52]	0,51
ЛЖ (КСР), мм	33 [31; 38]	33 [30; 36]	0,3
ПЖ, мм	30 [23; 30]	25 [23; 28]	0,04
ТМЖП, мм	12 [12,5; 15]	10 [11; 13]	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	11 [11,5; 14,5]	9 [10; 12]	0,0003
Масса миокарда ЛЖ, г	201 [233; 329]	179 [180; 228]	0,0001
ИММ, гр/м ²	96 [112; 128]	87 [91; 116]	0,0001
ФВ, %	62 [56; 65]	65 [59; 66]	0,09

Примечание. ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ЛЖ (КДР) — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛЖ (КСР) — конечно-систолический размер левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, ФВ — фракция выброса.

Таблица 5 / Table 5

Частота атерогенной дислипидемии у мужчин в зависимости от массы тела**Frequency of atherogenic dyslipidemia in men depending on body weight**

Фактор риска, %	Нормальная масса тела (n = 40)	Избыточная масса тела (n = 46)	Ожирение (n = 98)	p_{1-3}
Высокий общий ХС	70,0 (28)	80,4 (37)	66,3 (65)	0,221
Высокий ХС ЛПНП	60 (24)	84,8 (39)	68,4 (67)	0,053
Низкий ХС ЛПВП	5 (2)	23,9 (11)	35,7 (35)	0,001
Высокие ТГ	30 (12)	45,7 (21)	64,3 (63)	0,0007
Высокий КА	40,0 (16)	71,7 (33)	75,5 (74)	0,0005

Примечание. ХС — холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности.

Таблица 6 / Table 6

Факторы, влияющие на риск развития ФП у мужчин с ожирением**Factors influencing the risk of developing atrial fibrillation in men with obesity**

Фактор риска (ФР)	Частота ФП, %		КА	ОР	ДИ для ОР	$p\chi^2$
	ФР+	ФР–				
Низкий ХС ЛПВП	31,4 (11/35)	6,3 (4/63)	0,74	4,95	4,39–5,58	< 0,001
Высокий общий ХС	12,3 (8/65)	21,2 (7/33)	–0,32	0,58	0,52–0,64	0,247
Высокий ХС ЛПНП	14,9 (10/67)	16,1 (5/31)	–0,05	0,93	0,84–1,02	0,878
Высокие ТГ	17,5 (11/63)	11,4 (4/35)	0,24	1,53	1,40–1,66	0,429
Высокий КА	18,4 (14/76)	4,5 (1/22)	0,65	4,05	3,77–4,35	0,111

Примечание. Здесь и в табл. 7: ХС — холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент ассоциации Юла.

Таблица 7 / Table 7

Факторы, влияющие на развитие ЖЭ (в целом) у мужчин с ожирением**Factors influencing the development of ventricular arrhythmia (in general) in men with obesity**

Фактор риска (ФР)	Частота ЖЭ, %		КА	ОР	ДИ для ОР	$p\chi^2$
	ФР+	ФР–				
Низкий ХС ЛПВП	31,4 (11/35)	14,3 (9/63)	+0,47	2,20	1,94–2,49	0,044
Высокий общий ХС	18,4 (14/76)	27,3 (6/22)	–0,25	0,68	0,59–0,78	0,364
Высокий ХС ЛПНП	22,2 (14/63)	17,1 (6/35)	+0,16	1,30	1,17–1,44	0,550
Высокие ТГ	17,5 (11/63)	25,7 (9/35)	–0,24	0,68	0,61–0,76	0,331
Высокий КА	15,8 (12/76)	36,4 (8/22)	–0,51	0,43	0,37–0,51	0,035

Аналогичный анализ риска развития ЖЭ показал статистически значимую роль в аритмогенезе сниженных показателей ХС ЛВП: частота ЖЭ при низком уровне ХС ЛВП составила 31,4% (11/35) против 14,3% (9/63), $p = 0,044$, при этом риск данной аритмии возрастал более чем в 2 раза (ОР = 2,2) (табл. 7).

Существенного влияния дислипидемии на частоту НЖЭ у мужчин с ожирением мы не выявили, при этом тенденция к статистически значимому результату касалась только низкого уровня ХС ЛВП. Так, частота НЖЭ при низком уровне ХС ЛВП составила 48,6% (17/35) против 30,2% (19/63) у лиц с нормальным уровнем, $p = 0,070$.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что наличие и усугубление степени тяжести андройдного ожирения

у мужчин трудоспособного возраста в отсутствие явной кардиальной патологии (ИБС, АГ) ассоциируется нарастанием частоты и относительного риска развития различных аритмий, как суправентрикулярных, так и желудочковых.

Данная особенность в значительной мере касается ФП, изучению которой при ожирении посвящены работы многих авторов [18, 26, 27], отмечающих, что снижение массы тела приводит к существенному уменьшению как клинических проявлений данной аритмии, так и морфофункциональных изменений миокарда [23].

В то же время нами установлена ассоциация ожирения и с другими нарушениями ритма — суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами, при этом различия в частоте некоторых (парных НЖЭ, частых и алло-ритмических ЖЭ) достигали статистической значимости.

Выявленные нами данные не противоречат результатам других исследований [28–30]. Существенно, что пациенты с ожирением имеют повышенный риск внезапной сердечной смерти вследствие желудочковых аритмий [29, 30].

Сравнительная оценка данных ЭхоКГ у пациентов позволила выявить ряд особенностей у больных с ожирением в виде больших размеров левого предсердия и признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, что возможно объяснить целым рядом присущих ожирению факторов: гиперинсулинемией вследствие инсулинорезистентности, повышенной активностью симпатoadrenalовой системы, гиперкортизолиемией, характерным для андроида ожирения дисбалансом адипоцитокинов, избытком эпикардального жира, явлениями жировой инфильтрации миокарда, то есть изменениями, являющимися специфическими для ожирения и определяемыми термином «липотоксическая кардиомиопатия» [15, 18, 31, 32].

Выявленные структурные изменения миокарда были ассоциированы с аритмиями: дилатация левого предсердия — с ФП (OR = 3,4), гипертрофия левого желудочка — с ЖЭ (OR = 2,09)

Проведенный в данном исследовании анализ особенностей липидного статуса подтвердил наличие атерогенной дислипидемии, сопровождающей ожирение, которая у наших пациентов проявлялась в виде снижения ХС ЛПВП, повышения ТГ и коэффициента атерогенности.

Изучение связи особенностей липидемии с характером сердечного ритма продемонстрировало, что снижение антиатерогенной фракции липидов существенно (почти в 5 раз) увеличивает риск ФП (OR = 4,95) и более чем в 2 раза ЖЭ в целом (OR = 2,2). Полученные данные коррелируют с результатами других исследований [33, 34], а коррекция нарушений липидного спектра крови снижает риск развития ФП [35, 36].

Таким образом, исследование позволяет заключить, что ожирение ассоциировано с повышенным риском развития аритмий сердца, при этом существенно, что в качестве потенциально обратимого механизма аритмогенеза выступает атерогенная дислипидемия со снижением ХС ЛПВП, реализующая свой эффект на фоне структурной перестройки миокарда за счет липотоксической кардиомиопатии.

Дислипидемия при ожирении приводит к изменению количественного и качественного липидного состава кардиомиоцитов [37], повышению концентрации свободных жирных кислот плазмы, сопровождается снижением окисления глюкозы с накоплением кислых продуктов метаболизма в кардиомиоцитах, активацией перекисного окисления липидов, высвобождением в цитоплазму лизофосфолипидов из поврежденных мембран кардиомиоцитов, провоцируя аритмогенез [38]. Кроме того, накопление недоокисленных продуктов приводит к возможной перестройке ионных каналов, Na^+ - K^+ АТФазы и перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция и натрия, что объясняет высокую распространенность аритмий у данной категории пациентов [38, 39].

Выводы

1. Наличие андроида ожирения у мужчин трудоспособного возраста при отсутствии кардиоваскулярной патологии сопровождается увеличением частоты и степени риска развития аритмий сердца, как суправентрикулярных, так и желудочковых.

2. Ожирение сопровождается развитием признаков ремоделирования миокарда по данным ЭхоКГ в виде увеличения размеров левого предсердия, гипертрофии левого желудочка, что логично расценить как проявление липотоксической кардиомиопатии.

3. Выявлена ассоциация аритмий с особенностями геометрии левого желудочка: ФП — с увеличением размеров левого предсердия, гипертрофии левого желудочка — с ЖЭ.

4. Присущая ожирению атерогенная дислипидемия в виде снижения ХС ЛПВП может быть расценена как один из модифицируемых факторов аритмогенеза, реализующий эффекты на фоне структурной перестройки миокарда и увеличивающий риск ФП в 4,95 раза, ЖЭ — в 2,2 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Obesity and inequities. Guidance for addressing inequities in overweight and obesity (2014). [Electronic resource]. URL: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/obesity-and-inequities-guidance-for-addressing-inequities-in-overweight-and-obesity-2014>. Accessed 29.01.2019.
2. Shelton R.C., Pencina M.J., Barrentine L.W., Ruiz J.A., Fava M Zajecka J.M. et al. Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: results from a double-blind, randomized study of adjunctive Lmethylfolate calcium in patients with MDD who are inadequate responders to SSRIs. *J. Clin. Psychiatry*. 2015;76(12):1635–41. DOI: 10.4088/JCP.14m09587
3. Lavie C.J., De Schutter A., Parto P., Jahangir E., Kokkinos P., Ortega F.B. et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis: the obesity paradox updated. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2016;58(5):537–47. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.01.008
4. Long M.T., Fox C.S. The Framingham Heart Study-67 years of discovery in metabolic disease. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2016;12(3):177–83. DOI: 10.1038/nrendo.2015.226
5. Vecchié A., Dallegri F., Carbone F., Bonaventura A., Liberale L., Portincasa P. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Intern. Med*. 2018;48:6–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.020
6. Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. NY Acad. Sci*. 2017;1391(1):85–100. DOI: 10.1111/nyas.13230
7. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J. Clin. Invest*. 2015;125(5):1790–2. DOI: 10.1172/JCI81507
8. Hatem S.N., Redheuil A., Grandjean E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2016;109(4):502–9. DOI:10.1093/cvr/cvw001
9. Kosmala W., Sanders P., Marwick T.H. Subclinical myocardial impairment in metabolic diseases. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017;10(6):692–703. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.04.001
10. Wu C.K., Tsai H.Y., Su M.M., Wu Y.F., Hwang J.J., Lin J.L. et al. Evolutional change in epicardial fat and its correlation with myocardial diffuse fibrosis in heart failure patients. *J. Clin. Lipidol*. 2017;11(6):1421–1431. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.08.018
11. Al-Rawahi M., Proletti R., Thansoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and interventions. *Int. J. Cardiol*. 2015;195:98–103. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.129
12. Drosatos K., Bharadwaj K., Lymperopoulos A., Ikeda S., Khan R., Hu Y. et al. Cardiomyocyte lipids impair beta-adrenergic receptor

- function via pkc activation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011;300:489–499. DOI: 10.1152/ajpendo.00569.2010
13. Drosatos K., Schulze P. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2013;10(2):109–121. DOI: 10.1007/s11897-013-0133-0
 14. Alpert M.A., Karthikeyan K., Abdullah O., Ghadban R. Obesity and cardiac remodeling in adults: mechanisms and clinical implications. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018;61(2):114–123. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.012
 15. Lavie C.J., Pandey A., Lau D.H., Alpert M.A., Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(16):2022–2035. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.002
 16. Alpert M.A., Omran J., Mehra A., Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014;56(4):391–400. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.003
 17. Alpert M.A., Omran J., Bostick B.P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr. Obes. Rep.* 2016;5(4):424–434. DOI: 10.1007/s13679-016-0235-6
 18. Pathak R.K., Mahajan R., Lau D.H., Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can. J. Cardiol.* 2015;31(2):203–10. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.10.027
 19. Mozos I. Arrhythmia risk and obesity. *J. Molecular and Genetic Medicine.* 2014;s1(01). DOI: 10.4172/1747-0862.s1-006
 20. Sandhu R., Conen D., Tedrow U., Fitzgerald K., Pradham A., Ridker M. et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e000916. DOI: 10.1161/JAHA.114.000916
 21. Lin Y., Chen Y., Chen S. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med. Hypotheses.* 2010;74(6):1026–9.
 22. Nalliah C., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J. The role of obesity in atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2016;37(20):1565–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486
 23. Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M., Mehta A.B., Mahajan R., Wong C.X. et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.002
 24. Huang H., Gurin A., Wan E., Thorp E., Homma S., Morrow J. et al. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013;59:151–58. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.007
 25. Mahajan R., Lau D.H., Brooks A.G., Shipp N.J., Manavis J., Wood J. et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.058
 26. Lau D.H., Nattel S., Kalman J.M., Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;136(6):583–596. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163
 27. Baek Y., Yang P., Kim T., Uhm J., Park J., Pak H. et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(6):e004705. DOI: 10.1161/JAHA.116.004705
 28. Sabbag A., Sidi Y., Kivity S., Beinart R., Glikson M., Segev S. et al. Obesity and exercise-induced ectopic ventricular arrhythmias in apparently healthy middle aged adults. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016;23(5):511–7. DOI: 10.1177/2047487315591442
 29. Plourde B., Sarrazin J.F., Nault I., Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014;12(9):1099–110. DOI: 10.1586/14779072.2014.952283
 30. Narayanan K., Zhang L., Kim C., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Reinier K. et al. QRS fragmentation and sudden cardiac death in the obese and overweight. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(3):e001654. DOI: 10.1161/JAHA.114.001654
 31. Karam B., Chavez-Moreno A., Koh W., Akar J.G., Akar F.G. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):120. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9
 32. Goudis C.A., Korantzopoulos P., Ntalas I.V., Kallergis E.M., Ketikoglou D.G. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J. Cardiol.* 2015;66(5):361–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.04.002
 33. Björnson E., Adiels M., Taskinen M.R., Borén J. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017;28(1):11–18. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000375
 34. Franco L.P., Morais C.C., Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutr. Rev.* 2016;74(9):558–70. DOI: 10.1093/nutrit/nuw019
 35. Du X., Dong J., Ma C. Is Atrial fibrillation a preventable disease? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(15):1968–1982. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.020
 36. Aydin M., Susam I., Kilicaslan B., Dereli M., Sacar M., Ozdogan O. Serum cholesterol levels and postoperative atrial fibrillation. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014;9:69. DOI: 10.1186/1749-8090-9-69
 37. Gizurarson S., Stahlman M., Omerovic E., Jeppsson A. Atrial fibrillation in patients admitted to coronary care unit in western Sweden – focus on obesity and lipotoxicity. *J. Electrocardiol.* 2015;48(5):853–60. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.010
 38. Khawaja O., Bartz T., Ix J.H., Heckbert S., Kizer J., Zieman S. et al. Plasma free fatty acids and risk of atrial fibrillation (from the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* 2012;110(2):212–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.010
 39. Lau D., Schotten U., Mahajan R., Antic N., Hatem S., Pathak R. et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *European Heart J.* 2016;37:1573–1581. DOI:10.1093/eurheartj/ehv375

Поступила 01.06.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Сведения об авторах/Information about the authors

Панова Елена Ивановна — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>

Elena I. Panova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>

Морозова Елена Павловна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8302-2218>

Elena P. Morozova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8302-2218>

Елисеева Л.Ю.^{1,2}, Боровкова Н.Ю.¹, Зубеев П.С.^{1,2}, Зубеева Г.Н.^{1,2}, Юманова Е.С.³

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

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

²ГБУЗ НО «Городская больница № 33», 603076, Нижний Новгород, Россия

³ГУЗ «Санаторий Аксаково» ФСИН, 141052, Московская область, Аксаково, Россия

Цель. Оценить структуру сердечно-сосудистой патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), выявить факторы неблагоприятного прогноза у данных лиц. **Материал и методы.** Исследование проведено на базе инфекционного стационара COVID-19 ГБУЗ НО «Городская больница №33» Нижнего Новгорода. После применения критериев включения и исключения в исследование вошло 284 пациента. Все исследуемые были разделены на группы: основная (n = 207) — пациенты с НКИ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также коморбидными состояниями, группа сравнения (n = 24) с НКИ и ССЗ, контрольная группа (n = 53) с НКИ без каких-либо коморбидных заболеваний. Проводился анализ демографических показателей, индекса массы тела (ИМТ), лабораторных показателей, сопутствующей патологии, терапии. **Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что наиболее тяжелое течение COVID-19 свойственно лицам основной группы, лишь среди них встречались летальные исходы (25% случаев). При анализе распространенности ССЗ выяснилось, что наиболее часто в основной и группе сравнения встречалась гипертоническая болезнь, несколько реже регистрировались ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. Развитие острых сердечно-сосудистых катастроф происходило лишь в основной группе. Была разработана математическая модель для определения риска летального исхода у пациентов с НКИ, находящихся в стационаре. Данная модель статистически значима ($p < 0,001$). **Заключение.** Повышению риска летальности у пациентов с НКИ и ССЗ способствовали более старший возраст больных, развитие острого инфаркта миокарда, впервые выявленной фибрилляции предсердий, снижение сатурации. Среди медикаментозной терапии благоприятное влияние на исход заболеваний оказывало назначение фавипиравира, тоцилизумаба и статинов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 (COVID-19); новая коронавирусная инфекция; сердечно-сосудистые заболевания; коморбидная патология; летальность.

Для цитирования: Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Зубеев П.С., Зубеева Г.Н., Юманова Е.С. Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):637–642. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-637-642>

Для корреспонденции: Елисеева Людмила Юрьевна — email: luu_muu@mail.ru

Lyudmila Yu. Eliseeva^{1,2}, Natalia Yu. Borovkova¹, Pavel S. Zubeev^{1,2}, Galina N. Zubeeva^{1,2}, Ekaterina S. Yumanova³

FACTORS OF POOR PROGNOSIS FOR NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²City Hospital №3, 6030763, Nizhny Novgorod, Russia

³Aksakovo, 141052, Moscow region, Aksakovo, Russia

Aim. To assess the structure of cardiovascular pathology in patients with new coronavirus infection (NCI), to identify factors of poor prognosis in these individuals. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of the COVID-19 infectious diseases hospital of the City Hospital No. 33 of Nizhny Novgorod. The study included 284 patients after applying inclusion and exclusion criteria. All subjects were divided into groups: the main group (n = 207) — patients with NCI and cardiovascular diseases (CVD), as well as comorbid diseases, the comparison group (n = 24) with NCI and CVD, the control group (n = 53) with NCI without any comorbid diseases. Demographic indicators, BMI, laboratory parameters, comorbidity and therapy were analyzed. **Results.** During the study, it was revealed that the most severe course of COVID-19 is characteristic of the main group, and only among them there were fatal outcomes (25% of cases). Analyzing the prevalence of CVD, it turned out that arterial hypertension was the most common in the main group and in the comparison group, coronary heart disease and heart failure were registered somewhat less frequently. The development of acute cardiovascular accidents occurred only in the main group. A mathematical model was developed to determine the risk of death in patients with NCI who are in the hospital. This model is statistically significant ($p < 0.001$). **Conclusion.** The older age of patients, the development of acute myocardial infarction, first identified atrial fibrillation and a decrease in saturation contributed to an increased risk of mortality in patients with NCI and CVD. Among drug therapy, the administration of favipiravir, tocilizumab and statins had a beneficial effect on the outcome of diseases.

Key words: SARS-CoV-2 (COVID-19); new coronavirus infection; cardiovascular diseases; comorbid pathology; mortality.

For citation: Eliseeva L.Yu., Borovkova N.Yu., Zubeev P.S., Zubeeva G.N., Yumanova E.S. Factors of poor prognosis for new coronavirus infection in patients with cardiovascular pathology *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):637–642.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-637-642>

For correspondence: Lyudmila Yu. Eliseeva — email: luu_muu@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) происходило постепенное накопление сведений, свидетельствующих о значимой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) и более высоком риске летального исхода у этих лиц [1]. Создание специализированных отделений по лечению больных НКИ было важным этапом для сохранения жизни и здоровья населения Российской Федерации. В настоящее время анализ полученного опыта позволяет совершенствовать подходы к лечению таких пациентов.

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующие позиции по распространенности среди населения, а также является наиболее частой причиной летального исхода среди взрослой популяции [2]. Согласно имеющимся данным, ССЗ обуславливают более тяжелое течение НКИ и увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [3]. Например, такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия и наличие метаболических нарушений, могут способствовать нарушению иммунного ответа [4]. Есть данные, что в основе развития сердечно-сосудистых катастроф или осложнений лежат системное воспаление и гипоксия тканей. Одним из пусковых механизмов нарушений является развитие эндотелиальной дисфункции и, возможно, увеличение прокоагулянтной активности в результате активации комплемента, что приводит к диффузной микроангиопатии, способствующей тромбообразованию на всем протяжении кровяного русла [5].

Цель исследования. Оценить структуру сердечно-сосудистой патологии у пациентов с НКИ и выявить факторы неблагоприятного прогноза у данных лиц в условиях COVID-госпиталя.

Материал и методы

Материалы отражают опыт работы ковидного госпиталя, который был организован на базе одной из ведущих клиник Нижнего Новгорода в период пандемии. Исследование проведено на базе инфекционного стационара COVID-19 ГБУЗ НО «Городская больница № 33» Нижнего Новгорода и включало в себя два этапа: ретроспективный и проспективный. В ковид-госпиталь с апреля по октябрь 2021 г. было госпитализировано 625 пациентов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, информированное согласие, лабораторно подтвержденный диагноз НКИ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие РНК SARS-CoV-2, пациенты с коморбидной патологией, имеющие то или иное ССЗ.

Критерии исключения: пациенты без лабораторно подтвержденного диагноза новой коронавирусной инфекции с помощью ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2. Пациенты с интерстициальными, редкими и генетически детерминированными заболеваниями легких, ВИЧ-инфекцией, психическими заболеваниями, страдающие алкоголизмом, наркоманией, а также отказавшиеся принять участие в исследовании.

В исследование вошли 284 пациента, которые были разделены на 3 группы: основная, группа сравне-

ния и контрольная группа. Основная группа состояла из 207 человек, которые имели подтвержденный диагноз НКИ, сопутствующие ССЗ и коморбидную патологию. В группу контроля вошли лица с НКИ и без ССЗ и коморбидной патологии ($n = 53$). В группу сравнения ($n = 24$) были отобраны лица с НКИ и ССЗ без отягощенного коморбидного фона.

Все пациенты имели подтвержденный в мазках из носо- и ротоглотки методом ПЦР диагноз НКИ (код МКБ U07.1). Анализировались анамнез, демографические показатели (возраст, пол), индекс массы тела (ИМТ), данные объективного обследования, клинического анализа крови, исследование уровней высокочувствительного С-реактивного белка (ВЧ-СРБ), печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ), коагулограммы (D-димер), уровень мочевины, креатинина, тропонина, потребность в респираторной поддержке (в том числе применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ)), необходимость в проведении заместительной почечной терапии, выявленные осложнения и исходы лечения. Проводился анализ сопутствующей патологии: ССЗ, сахарного диабета (СД) 2-го типа, хронической болезни почек (ХБП), патологии дыхательной системы, развития осложнений (сепсис, сердечно-сосудистые катастрофы — острый инфаркт миокарда (ОИМ), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)). Учитывалось наличие хронической болезни почек с разделением на стадии. Расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) производился по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [6, 7].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2019. Оценка соответствия распределения нормальному производилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, которые подчинялись нормальному распределению, оценивались с помощью среднего значения и среднеквадратичного отклонения (M , SD). Показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). При сравнении групп использовался U -критерий Манна–Уитни. Был проведен корреляционный анализ Спирмена, а также логистический регрессионный анализ с исключением мультиколлинеарности. Статистически значимый уровень различия регистрировался при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов трех групп по различным показателям представлена в табл. 1. Лица из основной группы оказались старше (69 [61; 79], $p < 0,001$). ИМТ среди них был выше, чем в группах сравнения (34 [32; 36], $p < 0,001$), кроме того, у этих пациентов были более низкие показатели сатурации кислорода (SpO_2) (95 [92; 97], $p < 0,001$).

При оценке тяжести течения НКИ использовалась классификация, предложенная во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика основной, контрольной и группы сравнения, n = 284 (Me [Q25; Q75])

Comparative characteristics of the main, control and comparison groups, n = 284 (Me [Q25; Q75])

Параметр	Основная группа (n = 207)	Контрольная группа (n = 53)	Группа сравнения (n = 24)	p
Возраст, годы	69 [61; 79]	46 [37; 57]	62 [55,5; 67,75]	< 0,001 p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,004 p ₁₋₃ = 0,001
Гендерная структура, мужчины, %	47,3	54,7	54,2	0,271
ИМТ, кг/м ²	34 [32; 36]	29,5 [28; 31,5]	31,65 [30; 32,675]	< 0,001 p ₁₋₂ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001
Койко-день	12 [9; 17]	11 [9; 14]	12 [9; 14]	0,243
SPO ₂ , %	95 [92; 97]	97 [96; 99]	97,5 [96; 99]	< 0,001 p ₁₋₂ = 0,630 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001

и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [8]. В табл. 2 представлено распределение степени тяжести течения НКИ в рассматриваемых группах. Из таблицы видно, что наиболее тяжелое течение НКИ было характерно для пациентов основной группы. С этим согласуется прямая корреляционная связь между наличием коморбидных заболеваний и тяжестью течения НКИ ($\rho = 0,403$; $p = 0,001$). При этом лишь в основной группе регистрировались летальные исходы ($n = 71$, 25%). Связь между наличием коморбидной патологии и летальностью ($\rho = 0,348$; $p = 0,001$) нашла подтверждение при проведении корреляционного анализа. Все это свидетельствовало о том, что сопутствующие ССЗ и коморбидная патология отягощают прогноз таких больных.

Анализ распространенности ССЗ проводился среди госпитализированных пациентов основной группы ($n = 207$) и группы сравнения ($n = 24$). На рис. 1 представлена встречаемость ССЗ у пациентов основной группы. Среди 207 пациентов основной группы гипертоническая болезнь (ГБ) составила преобладающее большинство — 202 (97,6%). Более половины имели ишемическую болезнь сердца (ИБС) — 141 (68,1%). Из различных форм ИБС наиболее часто встречалась стабильная стенокардия напряжения (ССН) — у 110 (78%) человек, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — у 23 (16,3%), сочетание ПИКС и ССН — у 13 (9,1%). Часто регистрировалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 145 (70,1%), ХСН IIA стадии по классификации Стражеско–Василенко была у 131 (63,3%) лиц, ХСН

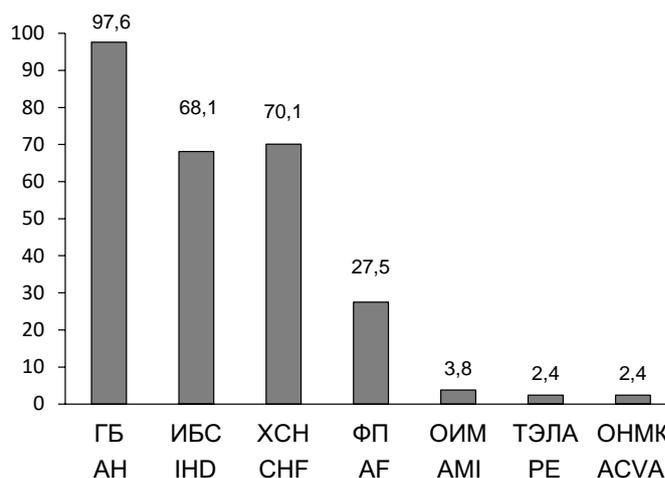


Рис. 1. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19 в основной группе (n = 207):

ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФП — фибрилляция предсердий; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Fig. 1. Structure of cardiovascular diseases in patients with COVID-19 in the main group (n = 207):

АН — arterial hypertension; IHD — ischemic heart disease; CHF — chronic heart failure; AF — atrial fibrillation; AMI — acute myocardial infarction; ACVA — acute cerebrovascular accident; PE — pulmonary embolism

ПБ — у 14 (6,8%). Среди нарушений ритма сердца преобладала фибрилляция предсердий (ФП) — 57 (27,5%) человек. Анализ показал, что наиболее часто определялась

Таблица 2 / Table 2

Степени тяжести COVID-19 у пациентов в зависимости от принадлежности к группе

Severity levels of COVID-19 in patients depending on the group

Группа	Средней тяжести	Тяжелого течения	Крайне тяжелого течения
Контрольная (n = 53)	42 (79,2%)	11 (20,8%)	—
Сравнения (n = 24)	18 (75,0%)	6 (25,0%)	—
Основная (n = 207)	75 (36,2%)	67 (32,4%)	65 (31,4%)

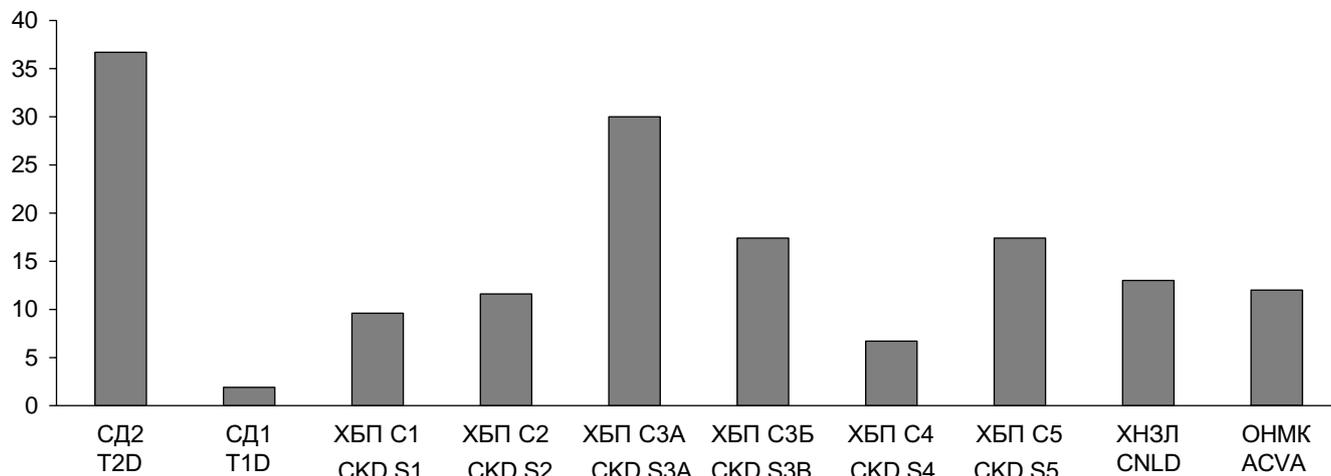


Рис. 2. Структура коморбидной патологии у пациентов с COVID-19 (n = 207):

CD2 — сахарный диабет 2-го типа; CD1 — сахарный диабет 1-го типа; ХБП — хроническая болезнь почек; ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Fig. 2. Structure of comorbide pathology in patients with COVID-19 (n = 207):

T2D — type 2 diabetes mellitus; T1D — type 1 diabetes mellitus; CKD — chronic kidney disease; CNLD — chronic non-specific lung diseases; ACVA — acute cerebrovascular accident

постоянная форма ФП — у 24 (11,6%) больных, в равной мере регистрировались другие формы ФП (5,3%). Особенностью течения НКИ у лиц с ССЗ и отягощенным коморбидным фоном было то, что за время госпитализации отмечено развитие острых сердечно-сосудистых событий в виде ОИМ у 8 (5,7%), ТЭЛА у 5 (2,4%), ОНМК у 5 (2,4%) человек.

В ходе дальнейшего анализа выяснилось, что коморбидные заболевания встречались лишь у пациентов основной группы (n = 207) (рис. 2). Среди них СД 2-го типа регистрировался у 76 (36,7%) пациентов, тогда как СД 1-го типа — лишь у 4 (1,9%). Широкое распространение имела ХБП различных стадий, среди которых С3А была на первом месте по частоте встречаемости — 62 (30%) случая, почти вдвое реже встречались стадия С3Б и С5 — 36 (17,4%). Стадия С2 была у 24 (11,6%) пациентов, С1 — у 20 (9,6%) пациентов, С4 — у 14 (6,7%) пациентов. При этом заместительная почечная терапия путем программного гемодиализа (ПГД) проводилась 33 (16%) пациентам. ХНЗЛ были у 27 (13%) больных. ОНМК в анамнезе имели 20 (9,6%) пациентов.

Значимо легче протекала НКИ в группе сравнения, где пациенты не имели коморбидной патологии. В этой группе у всех пациентов имела место ГБ. ИБС различных форм встречалась у 5 (20,8%) пациентов. В структуре ИБС ССН была у 4 (16,8%), ПИКС имел 1 (4,2%) больной. Диагноз ХСН имели 3 (12,5%) пациента, нарушение ритма по типу ФП — 2 (8,4%) пациента. Острых сердечно-сосудистых катастроф в данной группе пациентов не было зарегистрировано.

Проводился анализ влияния терапевтических мероприятий на исходы пациентов. Для этого использовался коэффициент контингенции, который демонстрировал степень тесноты связи между выживаемостью или летальностью с учетом проводимого лечения. Данный коэффициент может быть положительным или отрица-

тельным. Положительные значения этого коэффициента имеют смысл воздействий, которые способствуют увеличению летальности, а отрицательные значения — снижению летальности.

Отмечено, что снижению летальности в большей степени способствовало проведение кислородотерапии ($\phi = -0,5119$, $p < 0,005$). При исследовании группы пациентов с НКИ и ССЗ выяснилось, что благоприятное воздействие на выживаемость пациентов оказывает назначение бета-блокаторов ($\phi = -0,2884$, $p < 0,001$), статинов ($\phi = -0,3053$, $p < 0,001$), диуретиков ($\phi = 0,1286$, $p < 0,001$), антагонистов Са ($\phi = -0,1679$, $p < 0,001$), дезагрегантов ($\phi = -0,3242$).

В дальнейшем проводился корреляционный анализ и исключалась мультиколлинеарность (корреляция независимых переменных, затрудняющая оценку и анализ результата и приводящая к непригодности прогностической модели для использования). Была разработана математическая модель для определения риска летального исхода у пациентов с НКИ, находящихся в стационаре. При разработке модели было включено 17 факторов, среди них наличие различных ССЗ, сроки лечения в стационаре, потребность в кислородотерапии, лабораторные показатели, а также различные препараты для лечения НКИ и ССЗ. Риск наступления летального исхода у пациента с НКИ, находящегося в стационаре, описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где $z = 19,597 + 4,625 \times X1 - 0,504 \times X2 + 5,570 \times X3 - 0,368 \times X4 + 1,074 \times X5 - 2,131 \times X6 + 1,878 \times X7 - 3,758 \times X8 + 2,118 \times X9 + 2,184 \times X10 + 1,579 \times X11 + 0,190 \times X12 - 0,440 \times X13 - 0,022 \times X14 + 0,001 \times X15 - 2,471 \times X16 + 2,637 \times X17$; p — вероятность летального исхода (%), $X1$ — наличие ОИМ, $X2$ — фибрилляция предсердий (1 — впервые выявленная ФП, 2 — пароксизмальная

ФП, 3 — персистирующая ФП, 4 — постоянная ФП), X3 — сепсис (1 — отсутствие, 2 — наличие), X4 — уровень SpO_2 , %, X5 — ЭКГ (1 — синусовый ритм, 2 — ФП), X6 — прием фавипиравира (1 — не принимал, 2 — принимал), X7 — прием ГКС (1 — не принимал, 2 — принимал), X8 — прием тоцилизумаба (1 — не принимал, 2 — принимал), X9 — прием бета-блокаторов (1 — не принимал, 2 — принимал), X10 — прием диуретиков (1 — не принимал, 2 — принимал), X11 — прием антагонистов Ca (1 — не принимал, 2 — принимал), X12 — возраст пациента, лет, X13 — количество койко-дней, X14 — уровень СРБ, единицы измерения, X15 — уровень D-димера, единицы измерения, X16 — прием статинов (1 — не принимал, 2 — принимал), X17 — прием дезагрегантов (1 — не принимал, 2 — принимал).

Соответственно полученной модели риск летального исхода увеличивался при наличии ОИМ, впервые выявленной ФП, сепсиса, при снижении сатурации, при приеме ГКС, бета-блокаторов, диуретиков, антагонистов кальция, дезагрегантов, при повышении уровня СРБ, D-димера, с возрастом пациентов.

Риск летального исхода был ниже у лиц с постоянной ФП в сравнении с впервые выявленной. Также снижал риск летального исхода прием фавипиравира, тоцилизумаба и статинов.

Данная модель статистически значимая ($p < 0,001$). Чувствительность модели при указанном разделяющем значении составляла 97,2%, специфичность модели — 84,5%, диагностическая значимость — 94,0% (рис. 3). Площадь под РОК-кривой составила 0,978 (95% ДИ 0,963–0,992), $p = 0,001$.

Обсуждение

В ходе исследования нами было выявлено, что у пациентов с НКИ наиболее часто встречаемыми ССЗ являются ГБ и ИБС. При анализе опубликованной по этому вопросу литературы отмечены схожие результаты [9, 10]. По некоторым данным, распространенность ГБ в мире составляет 31,5% [11], результаты наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2 по 4 регионам Российской Федерации свидетельствуют, что ГБ диагностирована у 44,2% населения [12].

Нами было показано, что развитие летальных исходов происходило лишь у лиц основной группы, которые имели ССЗ и отягощенный коморбидный фон. Связь между коморбидностью и тяжестью течения НКИ подтвердилась в ходе корреляционного анализа ($\rho = 0,403$, $p = 0,001$). Важным этапом исследования был поиск факторов, которые вносят значимый вклад в развитие неблагоприятного исхода у пациентов. Ими оказались возраст пациентов, развитие ОИМ, сепсиса, а также возникновение ФП. Тот факт, что более старший возраст является неблагоприятным прогностическим фактором, хорошо известен. На основании этого было принято решение об обязательной госпитализации лиц старше 65 лет в период пандемии [13]. ОИМ представляет собой жизнеугрожающее состояние, развитие которого на фоне тяжелого течения НКИ ухудшало прогноз пациентов.

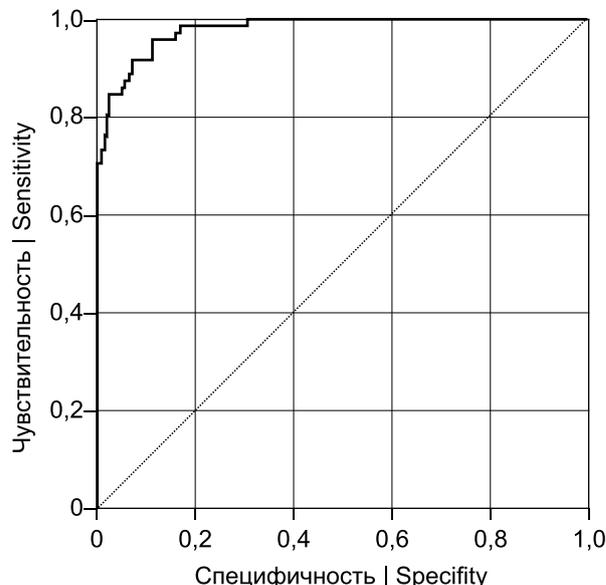


Рис. 3. Чувствительность и специфичность прогностической модели

Fig. 3. Sensitivity and specificity of the prognostic model

Возможными причинами его, кроме имеющегося ранее атеросклеротического поражения коронарных артерий, могут быть активация тромбоцитов и запуск механизмов тромбообразования на фоне «цитокинового шторма» [14, 15]. Неблагоприятное влияние ФП на прогноз пациентов с НКИ описывает ряд авторов [16], однако о влиянии впервые возникшей ФП на летальность указывают лишь единичные источники [17]. Механизмами, лежащими в основе негативного влияния впервые возникшего нарушения ритма, могут быть развитие гемодинамической нестабильности на фоне тахисистолии, а также повышение риска тромбообразования.

Среди препаратов, используемых для лечения ССЗ, было отмечено неблагоприятное влияние антагонистов кальция, диуретиков и бета-блокаторов на исходы лиц с НКИ. Это можно объяснить более тяжелым течением кардиоваскулярных заболеваний у данной группы пациентов, что требовало интенсификации терапии. Однако наряду с этим назначение статинов оказало положительный эффект на исходы НКИ у исследуемых пациентов. По данным ряда авторов, это может быть связано с их противовоспалительными эффектами и влиянием на эндотелиальную дисфункцию [18].

Заключение

Наиболее часто встречаемыми ССЗ среди лиц с НКИ являются ГБ, несколько реже встречается ИБС и ХСН. Развитие острых сердечно-сосудистых катастроф происходило лишь у лиц, имеющих отягощенный коморбидный фон.

Среди факторов, влияющих на неблагоприятное течение НКИ, следует выделить более старший возраст, снижение сатурации, наличие ОИМ, впервые выявленной ФП. Кроме того, было обнаружено, что назначение дезагрегантов, антагонистов Ca, диуретиков и бета-блокато-

ров ассоциировалось с летальностью, что может быть обусловлено более тяжелым течением кардиоваскулярной патологии у летальных лиц. Наряду с этим назначение статинов, фавипиравира и тоцилизумаба положительно влияло на выживаемость пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., Jain S.S., Burkhoff D., Kumaraiah D., Rabbani L., Schwartz A., Uriel N. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
- Обрезан А.А., Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Зайцев В.В., Кон В.Е., Панов А.В. Коморбидный пациент кардиологического профиля, перенесший новую коронавирусную инфекцию. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2022;2(29):51–56. [Obrezan A.A., Solovieva M.V., Mikhailova L.V., Zaitsev V.V., Kon V.E., Panov A.V. A comorbid cardiological patient who has had a new coronavirus infection. *Cardiology: News. Opinions. Education*/2022;2(29):51–56. (In Russian)]. DOI: 10.33029/2309-1908--10-2-51-56
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest*. 2017;127(1):1–4. DOI: 10.1172/JCI92035
- Centurión O.A., Scavenius K.E., García L.B., Torales J.M., Miño L.M. Potential Mechanisms of Cardiac Injury and Common Pathways of Inflammation in Patients With COVID-19. *Crit. Pathw. Cardiol*. 2021;20(1):44–52. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000227
- Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». 2021. [Association of Nephrologists. Clinical recommendations “Chronic kidney disease”. 2021. (In Russian)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2
- Levey A.S., Tigan S.M., Powe N.R., Coresh J., Inker L.A. Kidney disease, race, and GFR estimation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2020;15(8):1203–1212. DOI: 10.2215/CJN.12791019
- Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14. Временные методические рекомендации: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Kamkin E.G. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14. Temporary methodological recommendations: Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (In Russian)].
- Pati S., Mahapatra P., Kanungo S., Uddin A., Sahoo K.C. Managing multimorbidity (multiple chronic diseases) amid COVID-19 pandemic: a community based study from Odisha, India. *Frontiers in public health*. 2021;8:584408.
- Mair F.S., Foster H.M., Nicholl B.I. Multimorbidity and the COVID-19 pandemic — An urgent call to action. Book Multimorbidity and the COVID-19 pandemic — An urgent call to action. Editor SAGE Publications Sage UK. London, England, 2020:2235042X20961676.
- Mills K.T. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–450.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–466. [Balanova Yu.A. Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. Prevalence of arterial hypertension, coverage of treatment and its effectiveness in the Russian Federation (data from the observational study ESSAY-RF-2). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
- Yanez N.D. et al. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC public health*. 2020;20(1):1–7.
- McNicol A., Israels S.J. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovascular and Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular and Hematological Disorders)*. 2008;8(2):99–117.
- Sheth A.R. et al. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. *Medical Hypotheses*. 2020;143:110125.
- Yang H., Liang X., Xu J., Hou H., Wang Y. Meta-analysis of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Am. J. Cardiol*. 2021;144:152–156.
- Mountantonakis S.E., Saleh M., Fishbein J., Gandomi A., Lesser M., Chelico J. et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Heart Rhythm*. 2021;18(4):501–507. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.01.018
- Kow C.S., Hasan S.S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *American Journal of Cardiology*. 2020;134:153–155.

Поступила 12.07.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Елисеева Людмила Юрьевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России; врач ковидного госпиталя ГБУЗ НО ГБ № 33, <https://orcid.org/0000-0003-2019-2954>

Lyudmila Yu. Eliseeva — Graduate student, Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; doctor at the COVID hospital of the State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod No. 33

Боровкова Наталья Юрьевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Natalia Yu. Borovkova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Зубеев Павел Сергеевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФДПО ПИМУ, главный врач ГБУЗ НО ГБ № 33

Pavel S. Zubeev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Emergency Medical Care, Faculty of Professional Development, Privolzhsky Research Medical University, Head physician of the State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod No. 33

Зубеева Галина Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ФДПО ПИМУ

Galina N. Zubeeva — Candidate of Medical sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care, Faculty of Professional Development, Privolzhsky Research Medical University

Юманова Екатерина Сергеевна — врач-терапевт, санаторий «Аксаково»

Ekaterina S. Yumanova — physician, health centre "Aksakovo"

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Пешкова И.В.

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ПРИМЕРЕ РЕГИОНА ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 185910, Петрозаводск, Россия

Обоснование. В пандемию COVID-19 произошел резкий рост заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) в Республике Карелия (РК). Учитывая высокую значимость проблемы, необходимо выяснение причин сложившейся эпидемиологической ситуации. **Цель работы.** Оценка заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения РК в возрасте 18 лет старше в 2011–2019 гг. в административно-территориальных подразделениях республики, сравнение ее существующих и прогнозируемых уровней в 2020–2021 гг. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование на основе анализа статистических данных ГБУЗ «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» Минздрава РК по заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, населения в возрасте 18 лет и старше в 2011–2021 гг. Использованы относительные величины, показатели динамического ряда. Для дифференцирования административно-территориальных подразделений РК по заболеваемости в 2011–2019 гг. применен метод k-средних кластерного анализа. Для построения прогноза по заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, на 2020–2021 гг. использована аддитивная регрессионная модель для временных рядов. **Результаты.** Среди районов выделено 3 кластера по заболеваемости некоронавирусной ВП в 2011–2019 гг. с наилучшей эпидемиологической ситуацией в Олонецком. Фактическая заболеваемость превысила прогнозируемую в 2020 г. в 11 и в 2021 г. — в 9 территориях региона, что подтверждает влияние пандемии на заболеваемость. **Заключение.** В республике существуют территории с «традиционно» высокой заболеваемостью ВП, а пандемия COVID-19 внесла существенный вклад в ее увеличение.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, не ассоциированная с COVID-19; заболеваемость; Республика Карелия; прогноз; пандемия; население.

Для цитирования: Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Пешкова И.В. К вопросу о влиянии пандемии COVID-19 на заболеваемость внебольничной пневмонией на примере региона европейского севера России. *Клиническая медицина.* 2023;101(12):643–650. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-643-650>

Для корреспонденции: Карапетян Татьяна Алексеевна — e-mail: kara@karelia.ru

Tatyana A. Karapetyan, Natalia V. Dorshakova, Irina V. Peshkova

ON THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE INCIDENCE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ON THE EXAMPLE OF THE REGION OF THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

Petrozavodsk State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 185910, Petrozavodsk, Russia

Rationale. During the COVID-19 pandemic, there was a sharp increase in the incidence of community-acquired pneumonia (CAP) in Russia and the Republic of Karelia (RK). Given the high significance of the problem, it is necessary to clarify the causes of the current epidemiological situation. **The purpose of the work:** to assess the incidence of CAP, not associated with COVID-19, in the adult population of the Republic of Karelia aged 18 years older in 2011–2019 in the administrative-territorial divisions of the republic, a comparison of its existing and projected levels in 2020–2021. **Material and method.** A retrospective observational epidemiological study was conducted based on the analysis of statistical data of the Republican Medical Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the RK on the incidence of CAP, not associated with COVID-19, in the population aged 18 years and older in 2011–2021. Relative values, indicators of the dynamic series are used. To differentiate the administrative-territorial divisions of the RK by incidence in 2011–2019 the method of k-means cluster analysis was applied. To build a forecast for the incidence of CAP, not associated with COVID-19, for 2020–2021 used additive regression model for time series. **Results.** Among the districts, 3 clusters were identified for the incidence of non-coronavirus CAP in 2011–2019 with the worst epidemiological situation in Olonetsky. The actual incidence exceeded the predicted one in 2020 in 11 and in 2021 in 9 territories of the region, which confirms the impact of the pandemic on the incidence. **Conclusion.** There are territories in the republic with a “traditionally” high incidence of CAP, and the COVID-19 pandemic has made a significant contribution to its increase.

Key words: community-acquired pneumonia not associated with COVID-19; morbidity; Republic of Karelia; forecast; pandemic; population.

For citation: Karapetyan T.A., Dorshakova N.V., Peshkova I.V. On the impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of community-acquired pneumonia on the example of the region of the European North of Russia. *Klinicheskaya meditsina.* 2023;101(12): 643–650. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-643-650>

For correspondence: Tatyana A. Karapetyan — e-mail: kara@karelia.ru

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

Acknowledgments. The study was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22-25-00204, <https://rscf.ru/project/22-25-00204/>

Received 14.06.2023 / Accepted 26.09.2023

Внебольничная пневмония (ВП) представляет сложную проблему для современного здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Это острое инфекционное заболевание, возникающее во внебольничных условиях и сопровождающееся симптомами поражения нижних отделов дыхательных путей [1, 2], а среди его возбудителей превалирует *Str. pneumoniae*, иммунизация против которого включена в национальный календарь прививок, а также *M. pneumoniae*.

Еще до пандемии новой коронавирусной инфекции ВП у взрослых находилась на ведущих позициях как в структуре заболеваемости, так и смертности населения от инфекционных болезней в развитых странах [2, 3]. Ее распространенностью определялись существенные экономические потери государств: ежегодно ВП болело порядка 1,5% населения развитых стран, так, например, в США — 5–6 млн человек, из которых более 1 млн требовалось стационарное лечение [4]. Заболеваемость ВП среди лиц старше 18 лет в Европе составляла 2–15%, а в России — 3,9%, что приводило к значительным прямым и косвенным затратам. Однако пульмонологи полагают, что истинная заболеваемость ВП в Российской Федерации (РФ) была значительно выше, когда общее число заболевших этой патологией каждый год составляло более 1,5 млн человек. От пневмонии и гриппа, по данным Всемирной организации здравоохранения, умирало более 3 млн человек ежегодно. Основные группы риска по заболеваемости составляли дети до 2 лет и лица в возрасте 50 лет и старше [1]. Вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и объявленная Всемирной организацией здравоохранения пандемией, в РФ сопровождалась высокой заболеваемостью населения, однако ситуация заметно отличалась в разных субъектах страны. В Республике Карелия, как и во многих северных регионах России, уровень заболеваемости COVID-19 был выше среднего по стране в целом: в 2020 г. — 4063,4 на 100 000 населения и в 2021 г. — 11359,1 на 100 000 населения против 2152,63 на 100 000 населения в 2020 г. и 6181,93 на 100 000 населения в 2021 г. в РФ [5–8].

Помимо высокой заболеваемости COVID-19 официальная статистика свидетельствовала о резком росте заболеваемости ВП. Если в 2011–2019 гг. заболеваемость ВП в РФ находилась в интервале 315,1–518,9 на 100 000 населения, а среднескользящий показатель за этот временной период составлял 391,8 на 100 000 населения, то в 2020 г. заболеваемость выросла по сравнению с 2019 г. в 3,6 раза и достигла 1856,18 на 100 000 населения, а в 2021 г. — 1148,43 на 100 000 населения [7, 8]. Подобная ситуация, согласно официальным данным, складывалась и в Карелии: в 2020 г. отмечен рост заболеваемости в 2,1 раза по сравнению с 2019 г. — до 1517,9

на 100 000 населения, в 2021 г. ее уровень составил 1306,4 на 100 000 населения [5, 6]. Учитывая высокую медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ВП, следует обратить особое внимание на выяснение причин сложившейся эпидемиологической ситуации, так как они до сих пор не до конца понятны.

Цель исследования — оценка заболеваемости внебольничной пневмонией, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения Республики Карелия в возрасте 18 лет и старше в период 2011–2019 гг. в административно-территориальных подразделениях республики, сравнение ее существующих и прогнозируемых уровней в 2020–2021 гг.

Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное эпидемиологическое исследование на основе анализа официальных статистических данных ГБУЗ «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» Минздрава Республики Карелия по заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения Республики Карелия в возрасте 18 лет и старше в период 2011–2021 гг. Используются относительные величины, показатели динамического ряда.

Для дифференцирования административно-территориальных подразделений республики по заболеваемости ВП в 2011–2019 гг. применен метод k-средних (k-means) кластерного анализа [9]. В медицинских исследованиях подобный анализ широко используется в силу универсальности, большого набора алгоритмов, реализующих методы кластеризации, наличия программных систем со встроенными сервисами кластеризации [10].

Для построения прогноза по заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, на 2020–2021 гг. использовалась аддитивная регрессионная модель, апробированная в медицинских исследованиях [11]. Заболеваемость в каждом регионе республики в 2020 и 2021 гг. предсказывались с помощью модели, отдельно обученной по данным для него со стандартной конфигурацией. В качестве оценки погрешности модели рассчитывалась средняя абсолютная ошибка, так как единицы значения ошибки соответствуют прогнозируемым единицам значения.

Результаты

Внебольничной считают только пневмонию, развившуюся вне стационара либо диагностированную в первые 48 ч с момента госпитализации [1, 4], в отличие, например, от нозокомиальной пневмонии, возникающей в стационаре спустя 48 ч пребывания там пациента. Каждый случай любого заболевания, включая пневмонию, кодируется согласно Международной статистиче-

ской классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), в основе которой лежит этиологический принцип классификации пневмоний. В соответствии с Клиническими рекомендациями РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», действующим на территории России [1], к ВП относятся только рубрики J13–J16 и J18 МКБ-10, при этом вирусная пневмония (кодируемая рубрикой J12), тоже возникающая вне стационара, согласно клиническим рекомендациям к ней не относится. В этом заключается сложность проведения аналитической работы по изучению заболеваемости ВП: в учреждениях, ответственных за формирование массивов статистических данных, к ней по-прежнему продолжали относить и вирусную пневмонию (J12), что искажало получаемые результаты и приводило к искусственному увеличению заболеваемости ВП, изменяя объективную ситуацию. Только с 2021 г. заболеваемость вирусной пневмонией начала регистрироваться отдельно [5, 7].

Следует отметить, что в результате пандемии коронавируса инфекции Всемирная организация здравоохранения внесла изменения в МКБ-10 для кодирования COVID-19. Министерство здравоохранения РФ разъяснило порядок кодировки статистической информации при наличии подозрения или установленного диагноза новой коронавирусной инфекции (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 8 апреля 2020 г. №13-2/И/2-4335), что позволяет при анализе заболеваемости ВП не учитывать внебольничную пневмонию, ассоциированную с COVID-19.

Несмотря на существующие сложности, получена фактическая картина заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, взрослого населения в Республике Карелия в возрасте 18 лет и старше в период с 2011 по 2021 г. (табл. 1).

При анализе заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, во временной период с 2011 по 2021 г. ее уровень в республике в целом находился в пределах 4,2–7,6 на 1000 населения соответствующего возраста. Минимальная заболеваемость зафиксирована в 2017 г., максимальная — в 2020 г., что соответствовало началу пандемии COVID-19, однако уже в 2021 г. произошло снижение заболеваемости до 5,2 на 1000 взрослого населения. При сравнении административно-территориальных подразделений республики по показателю заболеваемости ВП (табл. 1) очевидно, что до пандемии COVID-19 (2011–2019 гг.) в регионе существовали территории, в которых за наблюдаемый период заболеваемость была выше и ниже среднего значения, поэтому представлялось интересным оценить эпидемиологическую обстановку в территориях в сравнении между собой с применением кластерного анализа для распределения регионов в однородные категории на основе статистических данных по заболеваемости ВП.

На первом этапе была проведена иерархическая классификация, где использовалось правило объединения «метода полной связи» и евклидова метрика, и построена горизонтальная дендрограмма, демонстрирующая степень близости отдельных регионов между собой (рис. 1).

Таблица 1 / Table 1

Заболеваемость внебольничной пневмонией, не ассоциированной с COVID-19, населения в возрасте 18 лет и старше в административно-территориальных подразделениях Республики Карелия в 2011–2021 гг. (‰)

Incidence of community-acquired pneumonia not associated with COVID-19 in people aged 18 years or over in the administrative and territorial divisions of the Republic of Karelia in 2011–2021 (‰)

Территория (город/район)	Год											
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
г. Петрозаводск	5,7	5,0	4,7	4,6	5,0	5,8	4,3	6,6	6,0	7,0	4,2	
г. Костомукша	4,5	3,9	3,2	5,1	4,3	5,2	4,6	5,2	5,4	4,8	4,7	
Беломорский	5,5	5,2	2,8	3,3	3,8	3,1	3,6	5,9	6,9	6,0	4,8	
Калевальский	6,0	5,1	3,3	3,9	4,3	4,4	3,6	3,8	3,8	4,7	3,8	
Кемский	5,0	3,2	4,1	4,3	3,7	4,4	4,7	5,9	5,7	6,2	6,6	
Кондопожский	7,0	7,0	5,6	3,8	3,9	4,6	3,8	4,7	4,0	5,9	5,3	
Лоухский	4,4	6,3	7,4	5,6	5,8	6,5	6,9	8,7	8,9	9,1	8,9	
Медвежьегорский	4,3	4,2	4,2	3,5	2,4	4,1	3,4	4,3	4,0	6,6	5,3	
Олонецкий	11,4	13,9	10,3	11,0	9,9	14,3	12,6	16,0	12,0	17,3	17,7	
Питкярантский	7,7	9,7	6,5	6,4	5,2	7,4	7,4	3,2	3,7	8,1	5,4	
Прионежский	5,0	2,8	4,7	5,0	5,3	6,2	6,6	6,0	5,8	10,0	7,4	
Пряжинский	4,7	1,6	4,0	3,1	2,4	3,4	2,1	1,6	3,6	6,6	7,5	
Пудожский	3,4	2,7	2,4	3,7	5,2	8,1	5,6	5,9	5,6	6,2	6,7	
Сегежский	5,5	2,6	4,0	4,1	3,6	3,4	4,6	3,7	5,2	8,4	6,7	
Сортавальский	4,6	4,1	2,7	3,1	1,7	3,7	2,5	3,3	5,2	3,6	2,5	
Суоярвский	6,6	5,8	8,7	6,9	9,9	9,5	8,6	7,3	7,2	7,4	4,5	
По территории Республики Карелия в целом	5,7	5,1	4,7	4,6	4,7	5,6	4,2	5,9	5,5	7,6	5,2	

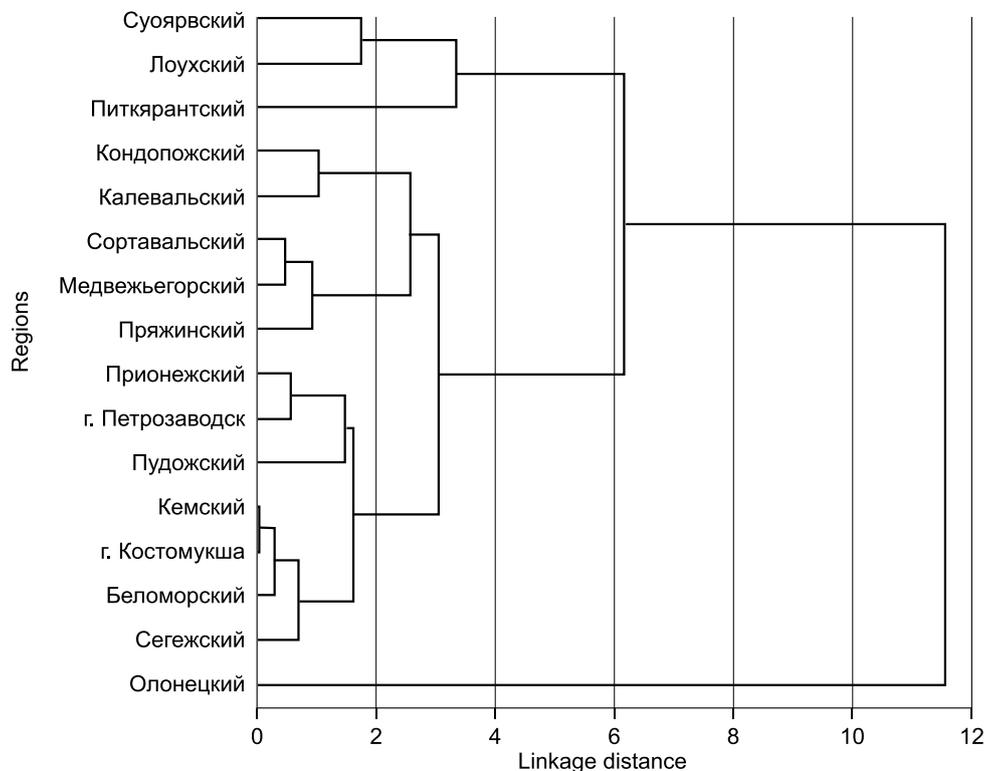


Рис. 1. Дендрограмма иерархической классификации административно-территориальных подразделений Республики Карелия по заболеваемости внебольничной пневмонией в 2011–2019 гг.

Fig. 1. Dendrogram of the hierarchical classification of administrative and territorial divisions of the Republic of Karelia by incidence of community-acquired pneumonia in 2011–2019

Чем меньше расстояние объединения между регионами, отмеченное на вертикальной оси, тем больше они схожи по информационным параметрам (в данном случае — уровень заболеваемости ВП) и, следовательно, принадлежат к одной группе, и, наоборот, с увеличением расстояния объединения различие возрастает. Каждый узел в графе обозначает объединение регионов или групп регионов в новый кластер. При использовании библиотеки Python, SciPy, была выведена дендрограмма, которая ожидаемо (наиболее высокие показатели заболеваемости ВП среди всех районов) подтвердила наихудшую эпидемиологическую обстановку в Олонецком районе, который составил отдельный кластер. При расстоянии 6.16 Олонецкой район объединяется с остальными районами, сформировавшими два других кластера, в первый из которых вошли Суоярвский, Лоухский и Питкярантский районы, тогда как остальные районы составили второй совокупный кластер, что свидетельствует о более благоприятной ситуации с заболеваемостью некоронавирусной ВП в последних.

Для следующего этапа анализа был применен один из классических алгоритмов обучения без учителя — неиерархический итерационный метод k -средних, минимизирующий внутрикластерную дисперсию и максимизирующий дисперсию между кластерами. Данный анализ выполнен с помощью библиотеки Python, scikit-learn, где евклидово расстояние выбрано как мера близости и начальное число итераций, равное 10. Оптимальное число кластеров было определено благодаря методу лок-

тя с оценкой искажения, вычисляющее сумму квадратов расстояний каждой точки до назначенного ей центроида, с увеличением числа кластеров. Замедление искажения происходит при количестве кластеров, равном 3, создавая форму локтя (рис. 2), что соответствует результатам дендрограммы. Для визуализации результата был использован пакет *KelbowVisualizer*.

Дальнейшее применение для анализа метода k -средних с выведенным оптимальным количеством кластеров позволило еще более наглядно подтвердить дифференцирование административно-территориаль-

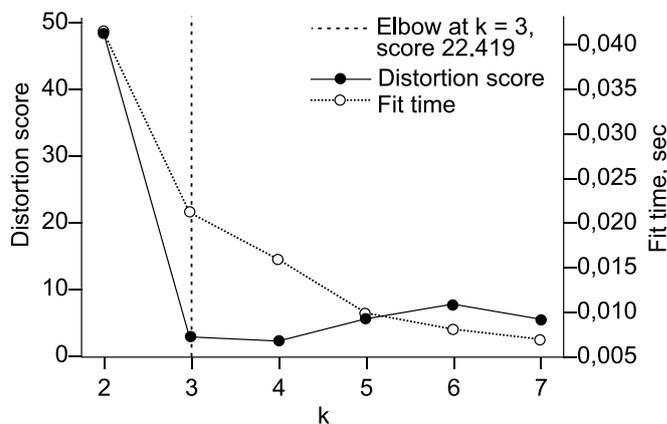


Рис. 2. Определение оптимального количества кластеров методом локтя

Fig. 2. Determining the optimal number of clusters with the use of the elbow method

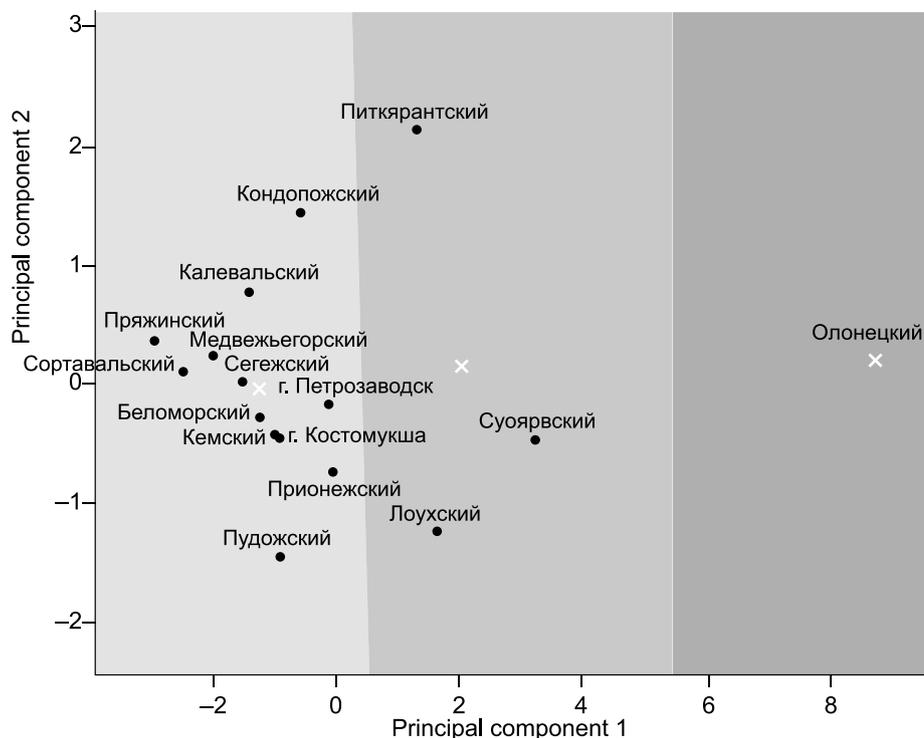


Рис. 3. Кластеризация административно-территориальных подразделений Республики Карелия по заболеваемости внебольничной пневмонией в 2011–2019 гг. методом k-средних

Fig. 3. K-means clustering of administrative and territorial divisions of the Republic of Karelia by incidence of community-acquired pneumonia in 2011–2019

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ фактической и прогнозируемой заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, в районах Республики Карелия в 2020–2021 гг. (‰)

Comparative analysis of the actual and predicted incidence of CAP not associated with COVID-19 in the regions of the Republic of Karelia in 2020–2021 (‰)

Территория (город/район)	Год					Средняя абсолютная ошибка модели
	2019 фактическая заболеваемость	2020 прогнозируе- мая заболевае- мость	2020 фактическая заболевае- мость	2021 прогнозируе- мая заболевае- мость	2021 фактическая заболевае- мость	
г. Петрозаводск	6,0	6,4	7,0	5,5	4,2	0,546
г. Костомукша	5,4	5,8	4,8	5,3	4,7	0,439
Беломорский	6,9	6,0	6,0	4,8	4,8	0,878
Калевальский	3,8	4,0	4,7	2,8	3,8	0,451
Кемский	5,7	5,3	6,2	5,9	6,6	0,569
Кондопожский	4,0	5,6	5,9	2,8	5,3	0,992
Лоухский	4,4	8,6	9,1	9,4	8,9	0,743
Медвежьегорский	4,3	3,8	6,6	3,6	5,3	0,789
Олонецкий	11,4	14,9	17,3	13,4	17,7	1,672
Питкярантский	7,7	4,2	8,1	2,8	5,4	1,474
Прионежский	5,0	6,3	10,0	7,3	7,4	0,797
Пряжинский	4,7	2,1	6,6	2,2	7,5	1,581
Пудожский	3,4	8,2	6,2	7,0	6,7	0,833
Сегежский	5,5	3,8	8,4	4,6	6,7	1,122
Сортавальский	4,6	4,3	3,6	2,9	2,5	0,589
Суоярвский	6,6	8,4	7,4	9,0	4,5	1,401

ных подразделений республики по заболеваемости в них не ассоциированной с COVID-19 ВП в рассматриваемый временной период (рис. 3).

Таким образом, полученные результаты позволяют выделить 3 кластера среди административно-территориальных подразделений Карелии по заболеваемости не ассоциированной с COVID-19 ВП в 2011–2019 гг. Первый из них представлен Олонецким районом, в котором в течение рассматриваемого периода эпидемиологическая ситуация была самой напряженной; второй кластер составили Питкярантский, Лоухский и Суоярвский районы с более благополучной эпидемиологической обстановкой. В третий кластер вошли все оставшиеся районы республики, в которых ситуация с заболеваемостью, не ассоциированной с COVID-19 ВП, была значительно лучше.

С учетом мнения многих исследователей, что пандемия COVID-19 привела к увеличению числа случаев некоронавирусной ВП, была предпринята попытка на основе показателей заболеваемости этой патологией в административно-территориальных подразделениях республики в 2011–2019 гг. спрогнозировать уровень заболеваемости в них в 2020 и 2021 гг. так, как если бы пандемии не было, с использованием библиотеки для прогнозирования временных рядов Prophet и сравнить прогнозные значения с фактическими (табл. 2). Заболеваемость ВП в каждом регионе в 2020 и 2021 гг. предсказывались с помощью модели, отдельно обученной на статистических данных для этого региона, со стандартной конфигурацией. Для оценки погрешности модели была рассчитана средняя абсолютная ошибка MAE [12].

Согласно прогнозу уровень заболеваемости ВП в 2020 г. должен был быть выше, чем в 2019 г., в 9 административно-территориальных подразделениях республики и ниже — в 7, а фактически заболеваемость в 2020 г. превысила таковую в 2019 г. в 13 и ниже была только в 3 территориях Карелии.

В 2021 г. согласно расчетам должно было произойти снижение заболеваемости по сравнению в 2020 г. в 10 административно-территориальных подразделениях республики и увеличение — в 6, но в действительности заболеваемость уменьшилась в 12, а возросла в 4 территориях.

Более высокая заболеваемость не ассоциированной с COVID-19 ВП, превышающая существующую, была спрогнозирована в 2020 г. для г. Костомукша и Пудожского, Сортавальского и Суоярвского районов в 2020 г. и в 2021 г. — для этих же территорий, а также г. Петрозаводска и Лоухского района. Только в одном районе республики — Беломорском — предсказанные уровни заболеваемости совпали с фактическими, причем как в 2020 г., так и в 2021 г.

Обсуждение

Развитию ВП на той или иной территории могут способствовать ее географическое положение (определяет характер климатического воздействия на организм человека); неблагоприятная экологическая ситуация в регионе (прежде всего, загрязнение атмосферного воздуха

поллютантами); демографические характеристики местного населения («старое» или «молодое» население); охват вакцинацией противогриппозной (недостаточная иммунная прослойка) и пневмококковой вакцинами и др.

Согласно полученным результатам, Олонецкий район республики составил отдельный кластер, характеризующийся наиболее высокими показателями заболеваемости ВП, не ассоциированной с COVID-19, в 2011–2019 гг. Однако этот район располагается в самой южной части республики, характеризующаясь более мягкими климатическими условиями, и считается экологически благополучным, так как является сельскохозяйственным. Хорошо известно, что ВП у взрослых относится к группе так называемых экологически обусловленных болезней, когда неблагоприятные факторы окружающей среды выступают как факторы риска, способствуя возникновению или утяжелению течения заболевания, поэтому вероятно, что некоторые из них до сих пор не учтены в патогенезе ВП в достаточной степени. Отчасти объяснить существующую ситуацию может то, что в районе велика и в динамике возрастает доля лиц старше трудоспособного возраста, так как индекс молодости за рассматриваемый временной период снижался с 0,73 до 0,61.

Из трех районов — Лоухского, Суоярвского и Питкярантского, — составивших следующий кластер по высокой заболеваемости ВП, Лоухский район располагается севернее остальных и входит в состав Арктической зоны страны, характеризующаясь суровыми климатическими условиями, тогда как Суоярвский район располагается южнее, а Питкярантский, так же как и Олонецкий, относится к самым южным районам республики и тоже считается экологически благополучным. Следует отметить, что из данных районов наиболее демографически «старым» является Лоухский (он же — самый демографически «старый» район в республике), в котором был самый низкий индекс молодости в 2011–2019 гг.: 0,60–0,46, тогда как в Питкярантском и Суоярвском районах он составлял соответственно 0,64–0,57 и 0,72–0,58. Полученные результаты могут свидетельствовать и том, что в данных территориях существует недостаток в проведении вакцинации населения противогриппозной и пневмококковой вакцинами, оказывающими профилактический эффект как на индивидуальном (индукция иммунного ответа с профилактикой инфицирования и развития тяжелой формы заболевания), так и на популяционном (снижение распространения инфекции и заболеваемости, доли тяжелых форм патологии и летальных исходов) уровне [13], хотя в целом по республике охват прививками против гриппа совокупного населения увеличился с 18,1 % в 2011 г. до 47,6 % в 2019 г. [14, 15]. Необходимо отметить, что и в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. в Олонецком и Лоухском районах регистрировалась самая высокая заболеваемость ВП, не ассоциированной с COVID-19, из всех административно-территориальных подразделений региона.

При сравнении прогнозируемых и фактических значений заболеваемости некоронавирусной ВП уровень фактической заболеваемости превысил прогнозируе-

мый в большинстве административно-территориальных подразделениях республики: в 2020 г. в 11 и в 2021 г. — в 9, что может служить подтверждением влияния пандемии на состояние заболеваемости не ассоциированной с COVID-19 ВП в Карелии, в истинных причинах чего еще предстоит разобраться. Учитывая высокую заболеваемость COVID-19 в регионе, можно предполагать, что перенесенная новая коронавирусная инфекция, вызывая нарушения работы иммунной системы, в последующем способствует увеличению заболеваемости ВП, так как делает реконвалесцентов более восприимчивыми к другим патогенам. Подобное иммуносупрессивное действие на организм человека оказывают и другие вирусы [16]. Тот факт, что в 2021 г. на фоне высокой заболеваемости населения COVID-19 регистрировалось снижение заболеваемости ВП, свидетельствует, скорее всего, об увеличении количества субклинически протекающих и легких случаев новой коронавирусной инфекции на фоне естественной и искусственной иммунизации населения, но это требует дополнительного изучения.

Заключение

Проведение кластеризации административно-территориальных подразделений республики по заболеваемости ВП с применением метода k-средних позволило выделить те из них, в которых заболеваемость «традиционно» являлась высокой и во внепандемийные годы, а сравнение фактической и спрогнозированной на 2020–2021 гг. заболеваемости неассоциированной с вирусом SARS-CoV-19 ВП с использованием аддитивной регрессионной модели продемонстрировало существенный вклад пандемии в ее уровень, особенно в начале 2020 г. При оказании первичной медико-санитарной помощи населению с целью специфической профилактики развития заболевания, учитывая сохраняющуюся высокую этиологическую значимость в развитии ВП *Str. pneumoniae*, в том числе в период пандемии [17], на определенных в результате проведенного исследования территориях следует увеличивать охват вакцинацией пневмококковой вакциной населения из групп риска [18], активнее проводить ежегодную вакцинацию против гриппа и в соответствии с иммунотерапевтической концепцией использовать поликомпонентные вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов, увеличивая иммунную прослойку среди населения. Необходима разработка прицельных территориальных профилактических программ, опирающихся на медико-демографические характеристики районов республики и возрастную-половую структуру проживающего населения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №22-25-00204, <https://rscf.ru/project/22-25-00204>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1 (дата обращения: 13.03.2023). [Community-

- acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations. 2021. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1 (date of application: 13.03.2023). (In Russian).
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2013;1(2):81–113. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Tjurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (manual for doctors). *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. 2013;1(2):81–113. (In Russian)].
 3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021;31(5):551–561. [Bystrickaja E.V., Bilichenko T.N. Morbidity, disability and mortality from respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pul'monologija*. 2021;31(5):551–561. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561
 4. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171(4):388–416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST
 5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия в 2020 году: Государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия. 2021:181. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Karelia in 2020: State Report. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. 2021:181. (In Russian)].
 6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия в 2021 году: Государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия. 2022:180. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Karelia in 2021: State Report. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. 2022:180. (In Russian)].
 7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021:256. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2021:256. (In Russian)].
 8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022:340. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka. 2022:340. (In Russian)].
 9. Ocampo L., Aro J.L., Evangelista S.S., Maturan F., Selerio E.Jr., Atibing N.M., Yamagishi K. On K-means clustering with IVIF datasets for post-COVID-19 recovery efforts. *Mathematics*. 2021;9(20):2639. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/math9202639>.
 10. Альбахели В.А. Сегментация магнитно-резонансных изображений на основе кластерного анализа. *Тенденции науки и образования в современном мире*. 2015;5(5):18–20. [Al'baheli V.A. Segmentation of magnetic resonance images based on cluster analysis. *Tendencii nauki i obrazovanija v sovremennom mire*. 2015;5(5):18–20. (In Russian)].
 11. Duarte D., Walshaw C., Ramesh N. A Comparison of time-series predictions for healthcare emergency department indicators and the impact of COVID-19. *Appl. Sci.* 2021;11(8):3561. DOI: 10.3390/app11083561
 12. Schneider P., Xhafa F. Anomaly detection and complex event processing over iot data streams: with application to EHealth and patient data monitoring. *Elsevier Science*. 2022:406.
 13. Musher D.M., Manoff S.B., McFetridge R.D., Liss C.L., Marchese R.D., Raab J., Rueda A.M., Walker M.L., Hoover P.A. Antibody

- persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum. Vaccin.* 2011;7(9):919–928. DOI: 10.4161/hv.7.9.15996
14. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия в 2012 году. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия. Петрозаводск, 2013:202. [State report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Karelia in 2012. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. Petrozavodsk. 2013:202. (In Russian)].
 15. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия в 2019 году. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия. Петрозаводск, 2020:173. [State report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Karelia in 2019. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. Petrozavodsk. 2020:173. (In Russian)].
 16. Du Toit A. Measles increases the risk of other infections. *Nano Rev. Microbiol.* 2020;18(1):2. DOI: 10.1038/s41579-019-0301-7
 17. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С., Твердохлебова Т.И., Павлович Н.В., Водопьянов С.О., Цимбалистова М.В., Гаевская Н.Е., Воловикова С.Ф., Стенина С.И., Гудуева Е.Н., Сагакянц М.М., Алешукина А.В., Слись С.С. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(4):99–105. [Popova A.Ju., Ezhlova E.B., Demina Ju.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Chemisova O.S., Tverdohlebova T.I., Pavlovich N.V., Vodop'janov S.O., Cimbalistova M.V., Gaevskaja N.E., Volovikova S.F., Stenina S.I., Gudueva E.N., Sagakjanc M.M., Aleshukina A.V., Slis' S.S. Features of the etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2020;(4):99–105. (In Russian)]. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-99-105
 18. Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Специфическая профилактика пневмококковых инфекций (методические рекомендации). Петрозаводск. Изд-во ПетрГУ. 2008:52. [Karapetian T.A., Dorshakova N.V. Specific prevention of pneumococcal infections (guidelines). Petrozavodsk. Izd-vo PetrGU. 2008:52. (In Russian)].

Поступила 14.06.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Карапетян Татьяна Алексеевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», <https://orcid.org/0000-0001-8129-8133>

Tatyana A. Karapetyan — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Family Medicine, Public Health, Healthcare Organization, Life Safety, and Disaster Medicine, Petrozavodsk State University, <https://orcid.org/0000-0001-8129-8133>

Доршакова Наталья Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», <https://orcid.org/0000-0003-1072-9164>

Natalia V. Dorshakova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Public Health, Healthcare Organization, Life Safety, and Disaster Medicine, Petrozavodsk State University, <https://orcid.org/0000-0003-1072-9164>

Пешикова Ирина Валерьевна — канд. физ.-мат. наук, доцент, и.о. заведующей кафедрой прикладной математики и кибернетики, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», <https://orcid.org/0000-0002-1461-2425>

Irina V. Peshkova — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Applied Mathematics and Cybernetics, Petrozavodsk State University, <https://orcid.org/0000-0002-1461-2425>

Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Трофимова С.Ю.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Одним из наиболее грозных осложнений беременности, ассоциированных с артериальной гипертензией, является преэклампсия. Для эффективной профилактики заболевания необходимо четкое понимание механизмов ее развития. В статье представлен анализ современных моделей, отражающих причины и механизмы развития преэклампсии, а также обоснование доказательных стратегий профилактики этой патологии, наиболее зарекомендовавших себя в настоящее время. В основе патогенеза преэклампсии лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция матери, обусловленная плацентарными факторами, генетической предрасположенностью и недостаточной сосудистой инвазией в клетки трофобласта, вследствие чего развиваются оксидативный стресс и воспалительный процесс, приводящие к осложнениям со стороны матери и плода. Более точное понимание механизмов заболевания позволяет эффективно корректировать неблагоприятные факторы образа жизни и выделять пациентов группы риска развития преэклампсии, которым необходимо назначать профилактику. Достоверно эффективным и общепринятым терапевтическим средством на данный момент является ацетилсалициловая кислота, назначаемая в качестве профилактики с 11–14-й недели в оптимальной дозировке от 75 до 162 мг.

Ключевые слова: преэклампсия; артериальная гипертензия; оксидативный стресс; эндотелиальная дисфункция; профилактика; ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Трофимова С.Ю. Актуальные вопросы патогенеза и профилактики преэклампсии. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):651–656. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-651-656>

Для корреспонденции: Шкуренко Юлия Викторовна — e-mail: shkurenko_yu_v@staff.sechenov.ru

Yulia V. Shkurenko, Alexey D. Ibatov, Svetlana Yu. Trofimova

CURRENT ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND PREVENTION OF PREECLAMPSIA

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

One of the most dangerous complications of pregnancy is preeclampsia. For effective prevention of preeclampsia, it is necessary to understand its mechanisms of development clearly. The analysis of modern patterns of preeclampsia cause and development are reviewed in this article. There are also the evidences of more effective strategies of prevention preeclampsia in our review, which have proven themselves most of all. The generalized endothelial mother's dysfunction is in the base of preeclampsia pathogenesis and caused by placental factors, genetical susceptibility and the lack of arterial invasion in trophoblast's cell hereupon it increases the oxidative stress and inflammatory process, leading to complications of mother and fetus. More accurate understanding of preeclampsia mechanisms allows us to correct the adverse of lifestyle of patients and highlight those who are in the group of PE risk and need the prophylaxis to be prescribed. Nowadays, acetylsalicylic acid is a commonly accepted therapeutic medication and reliably effective (optimal dose from 75 to 162 mg). It is prescribed as the prevention from 11th to 14th week.

Key words: preeclampsia; arterial hypertension; oxidative stress; endothelial dysfunction; prevention; acetylsalicylic acid.

For citation: Shkurenko Yu.V., Ibatov A.D., Trofimova S.Yu. Current aspects of the pathogenesis and prevention of preeclampsia. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):651–656. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-651-656>

For correspondence: Yulia V. Shkurenko — e-mail: shkurenko_yu_v@staff.sechenov.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.07.2023 / Accepted 26.09.2023

Гипертензивные расстройства при беременности являются ведущей причиной серьезных осложнений здоровья матери и плода [1]. Одним из наиболее тяжелых расстройств является преэклампсия (ПЭ), поражающая от 5 до 10% всех беременных и представляющая собой серьезную угрозу для плода на любой стадии развития. По данным мировой статистики, ПЭ в 20–25% случаев заканчивается перинатальной и материнской смертностью [2]. Для эффективной борьбы с данной патологией необходимо глубокое понимание ключевых патологических механизмов, факторов риска и, как следствие, определение возможных путей профилактики ПЭ. Значительное количество исследований было посвящено из-

учению мер профилактики преэклампсии, однако положительной динамики по снижению частоты заболеваемости за последние десятилетия практически не отмечается. Вероятно, в основе неудовлетворительных клинических результатов лежит не до конца изученный патогенез преэклампсии, что требует дополнительных исследований [3].

Существуют некоторые различия в международных рекомендациях по профилактике гипертензивных расстройств беременности, касающиеся выбора группы препаратов, дозировки, пороговых значений артериального давления (АД) для начала приема антигипертензивных препаратов и целевых показателей АД. При этом рекомендации признают значительную заболеваемость,

связанную с гипертензивными расстройствами беременности, и выступают за своевременную диагностику и лечение для снижения сопутствующей заболеваемости и смертности [4]. В частности, для борьбы с ПЭ наиболее часто применяемым препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК). Также активно изучаются эффекты других лекарств (эзомепразола, метформина, статинов) в качестве средств профилактики ПЭ [5].

В настоящем обзоре литературе мы систематизировали современные представления о причинах и механизмах развития ПЭ, а также о наиболее результативных схемах профилактики осложнений беременности, ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ).

Классификация артериальной гипертензии при беременности

Гипертензивные расстройства беременности — это состояния, включающие в себя стойкое повышение артериального давления. АГ, ассоциированная с беременностью, включает в себя 4 категории: 1) гестационная гипертензия; 2) хроническая гипертензия; 3) преэклампсия/эклампсия; 4) варианты преэклампсии/эклампсии, «наложенные» на хроническую гипертензию [6].

Преэклампсия — это мультифакторное заболевание, характеризующееся впервые возникшей гипертензией, протеинурией более 0,3 г/л в суточной моче после 20 нед. беременности, нередко отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [2]. Тяжелые формы преэклампсии могут осложниться почечной, сердечной, печеночной, легочной и неврологической дисфункцией у матери, а также гематологическими нарушениями, задержкой внутриутробного развития плода и мертворождением [7, 8].

Механизмы развития преэклампсии

Согласно современным представлениям, в зависимости от времени манифестации выделяют раннюю (до 34 нед.) и позднюю преэклампсию, в основе которых лежат разные патогенетические механизмы. Ранняя форма заболевания, являющаяся наиболее тяжелой, в основном обусловлена дефектом плацентации, дисбалансом про- и антиангиогенных факторов. Напротив, поздняя форма преэклампсии, обусловленная окислительными изменениями в плаценте, вызванными прогрессирующим несоответствием между перфузией плаценты и потребностями плода в сочетании с предрасположенностью матери к сердечно-сосудистым заболеваниям, считается умеренной формой по степени тяжести [9–11]. Пути развития обеих форм могут отличаться временем возникновения и лежащими в основе патогенетическими механизмами, однако обе приводят к клиническим проявлениям у беременной женщины, таким как АГ, протеинурия и полиорганная недостаточность [12].

Признано, что именно дисфункция плаценты играет ключевую роль в патогенезе ПЭ [13]. Однако генерализованная эндотелиальная дисфункция матери, обусловленная плацентарными факторами, также представляет собой важный фактор развития преэклампсии. При этом

изучение механизмов недостаточной сосудистой инвазии и влияния других факторов продолжается до сих пор. Известно, что инвазия клеток трофобласта в стенку матки на ранних сроках беременности вызывает ремоделирование спиральных артерий матки. Если на данном этапе происходит нарушение этого процесса и децидуализации, развивается гипоксия. Как следствие, усиливается выработка активных форм кислорода, вызывающая окислительный стресс в плаценте, что дает начало бессимптомной фазе течения ПЭ [14]. При запуске окислительного стресса увеличивается синтез провоспалительных факторов (IL-1 β и IL-18) и усиливается воспалительный ответ, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию эндотелия сосудов [15]. Продукцию провоспалительных цитокинов стимулирует также дефицит аутофагии в трофобластах, играющей роль в поддержании иммуносупрессии через Treg-клетки и предотвращающей инфильтрацию воспалительных клеток в другие органы [16]. Вызванное гипоксией повреждение плаценты согласуется с патологической воспалительной реакцией, увеличивается выработка антиангиогенных факторов: растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и растворимого эндоглина (sEng). sFlt-1 и sEng, в свою очередь, вызывают системную воспалительную реакцию и повреждение эндотелия, что обусловлено связыванием sEng с рецептором трансформирующего фактора роста β (TGF β), который отвечает за вазодилатацию и обладает антиагрегационными и противовоспалительными свойствами [13, 15, 17].

На нарушение ремоделирования спиральных артерий матки влияет сниженная биодоступность оксида азота (NO), являющегося одним из ключевых вазодилататоров и регуляторов артериального давления в сосудах плаценты. NO синтезируется в эндотелии сосудов плаценты эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS), отвечает за сосудорасширяющую и антиагрегантную функцию, а также участвует в синтезе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и непосредственно в самой плацентации. Считается, что окислительный стресс играет ключевую роль в снижении биодоступности NO в патофизиологии ПЭ через несколько механизмов, включая ингибирование eNOS и последующий дефект биосинтеза NO [18]. Разрушающийся слой синцитиотрофобласта плаценты подвергается окислительному стрессу и местным воспалительным реакциям, которые способствуют выделению внеклеточных экзосом, увеличивающихся в количестве и потенциально усиливающих прокоагулянтные, провоспалительные и проангиогенные механизмы, способствуя развитию преэклампсии [17, 19].

Патоморфологически специфическим изменением в стенках спиральных артерий при преэклампсии является острый атероз, характеризующийся периваскулярным инфильтратом, фибриноидным некрозом срединной оболочки и наличием пенистых клеток преэклампсии, иммуногистохимическим признаком которого является выявление CD68-позитивных субэндотелиальных клеток, заполненных окисленными липопротеинами низкой плотности (пенистые клетки) [20].

Тяжесть этой чрезмерной воспалительной реакции определяется генетическими факторами. Одним из таких факторов является нарушение регуляции экспрессии генов белков, синтезируемых в плаценте (например, гена хорионического гонадотропина CGB, имеющего проангиогенную активность) [21]. Также известно, что дифференцировка и/или поддержание дифференцированных подтипов трофобласта зависят от ключевых факторов транскрипции: *Mash2* для спонгиотрофобласта, *Hand1* для гигантских клеток трофобласта и *Gcm1* для клеток синцитиотрофобласта. Подавление их экспрессии в хорионе важно для поддержания фенотипа трофобласта. Поэтому нарушение нормальной экспрессии этих факторов может быть рассмотрено в качестве одного из патогенетических звеньев развития ПЭ [21].

Большинство исследований показывает, что предрасположенность к ПЭ определяется набором генов (гены белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной NO-синтазы eNOS, протромбина FII-20210GA, V фактора FVL-1691GA, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, VEGF, лептина) [22]. Каждая беременность экспрессирует уникальную комбинацию генов материнских Ig-подобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) и фетального полиморфного лиганда (HLA-C) (имеет отцовский компонент), экспрессируемых трофобластом, что влияет на успешность плацентации и беременности [23]. Ингибирование ответов естественных клеток-киллеров матки (uNK) с помощью самораспознавания главного комплекса гистосовместимости (MHC) может привести к дефектному ремоделированию спиральной артерии. Ряд исследований показал, что при ПЭ преобладают клетки CX3CR+, CD86+ среди децидуальных макрофагов, являющиеся провоспалительными и способствующие запуску воспалительного ответа [24]. За последние несколько лет была проверена роль некоторых факторов (Pentaxin-3, T-клеточный иммуноглобулин муцин-3 — Tim-3) и идентифицированы многочисленные биохимические маркеры в патофизиологии преэклампсии, которые могут стать надежными прогностическими моделями для гипертензивных расстройств беременности в будущем [25, 26].

Скрининг преэклампсии. Определение факторов риска

В настоящее время нет скрининговых тестов, позволяющих с достоверной точностью прогнозировать риск развития ПЭ у беременных женщин. Однако существуют исследования, доказывающие, что плацента высвобождает растворимые ангиогенные факторы, которые играют решающую роль в эндотелиальной дисфункции и развитии симптомов, связанных с ПЭ, до ее клинического проявления. Результаты показывают, что растворимая fms-подобная тироксиназа-1 (sFlt-1) в 5 раз выше у женщин с ПЭ по сравнению с контрольными группами, что сопровождается снижением уровня свободно циркулирующего плацентарного фактора роста (PlGF) [27]. Потенциальные биомаркеры для прогнозирования ПЭ,

выявляющиеся на сроках 11–13-я и 19–24-я неделя беременности, представляют собой среднее артериальное давление (MAP), индекс пульсации маточных артерий (UtA-PI) и PLGF, в начале третьего триместра — MAP, UtA-PI, PLGF, растворимая в сыворотке sFlt-1 и в конце третьего триместра — MAP, PLGF и sFlt-1 [28].

Существуют рекомендации, основанные на консенсусе и мнении экспертов, позволяющие определить группы пациенток с повышенным риском ПЭ. Женщинам с гестационной гипертензией при отсутствии протеинурии рекомендуется диагностировать ПЭ, если у них имеются какие-либо из следующих серьезных признаков: тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$); нарушение функции печени, о чем свидетельствуют аномально повышенные концентрации печеночных ферментов в крови (в 2 раза превышающие верхний предел нормы); сильная постоянная боль в правом подреберье или эпигастрии; почечная недостаточность (концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,1 мг/дл или удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови при отсутствии других заболеваний почек); отек легких или впервые возникшая головная боль, не реагирующая на ацетаминофен и не учитываемая альтернативными диагнозами, или нарушения зрения [29].

Национальный исследовательский институт Великобритании (NICE) отнес к факторам риска гипертоническую болезнь во время предыдущей беременности, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет; к факторам умеренного риска относятся первая беременность, возраст > 40 лет, интервал между беременностями > 10 лет, индекс массы тела (ИМТ) при первом посещении > 35 кг/м². Американская ассоциация врачей, специализирующихся в области акушерства и гинекологии (ACOG), отнесла к факторам умеренного риска первую беременность, возраст > 35 лет, интервал между беременностями > 10 лет, ИМТ > 30 кг/м², семейный анамнез ПЭ, низкий социально-экономический статус, а также низкий вес при рождении или неблагоприятный исход беременности в анамнезе [28, 30].

Меры профилактики преэклампсии

Учитывая патогенез ПЭ и имеющиеся в настоящее время средства для борьбы с ней, основная тактика ведения пациенток направлена на прогнозирование рисков развития ПЭ, раннюю диагностику, симптоматическую терапию и предупреждение развития органной недостаточности. Главной целью ведения беременных с ПЭ является пролонгирование беременности, в основе чего лежит своевременная профилактика на этапе выявления факторов риска развития ПЭ. Разработка эффективной профилактики ПЭ снизит риск развития осложнений матери и плода, способствуя благоприятному течению беременности [31].

Ацетилсалициловая кислота в настоящее время является единственным лекарственным средством, официально рекомендованным для профилактики преэклампсии. При назначении женщинам из группы высокого риска АСК в дозах, превышающих 100 мг, до 16 нед.

гестационного возраста наблюдается снижение риска развития преэклампсии более чем на 60% [32]. Предполагают, что АСК улучшает процесс плацентации, угнетая синтез простагландинов за счет ингибирования фермента метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназы с нарушением последующих этапов превращений и подавлением синтеза простагландинов, включая синтез тромбоксана А₂ в тромбоцитах, тем самым обеспечивая длительный дезагрегантный эффект. Данные свойства приводят к снижению ишемии плаценты, а также к стабилизации эндотелия и обеспечивают противовоспалительный эффект [3]. Использование АСК безопасно во время беременности: было проведено несколько исследований, в которых не удалось выявить связь между приемом низких доз АСК во время беременности и повышенным риском отслойки плаценты, послеродового кровотечения, гематомы позвоночника, врожденных аномалий, стойкой легочной гипертензии у новорожденных, преждевременного закрытия артериального протока, осложнения неонатального кровотечения или внутричерепного кровоизлияния [33]. Объединяя результаты исследований, можно заключить, что оптимальным является прием АСК в дозе от 75 до 162 мг, начатый между 11-й и 14-й неделями беременности [34, 35]. Однако исследование ASPRE показало, что женщины из группы высокого риска с хронической гипертензией, получавшие АСК, имели повышенный риск ПЭ, в то время как применение АСК у женщин без хронической гипертензии доказало свою эффективность в значительном снижении риска ПЭ [36].

Активно проводятся исследования по изучению действия других терапевтических средств для профилактики ПЭ. Метформин является гипогликемическим препаратом с доказанным защитным действием на сердечно-сосудистую систему, уменьшает пролиферацию воспалительных клеток и участвует в активации генов, ответственных за антиоксидантную защиту клеток. Все эти эффекты приводят к благоприятному воздействию на клинические признаки и симптомы, такие как гипертензия, ожирение, повышенное тромбообразование. Кроме того, было обнаружено, что метформин оказывает дозозависимое снижение sFlt-1 и sEng и противодействует опосредованному sFlt-1 ингибированию васкулогенеза. Эти эффекты могут нейтрализовать недостаточную перфузию плаценты и ангиогенный/антиангиогенный дисбаланс, приводящий к клиническому проявлению ПЭ. Таким образом, метформин представляется потенциальным кандидатом в качестве лекарственного средства для профилактики ПЭ [37].

Данные метаанализа, в который вошли 27 рандомизированных клинических исследований и было проанализировано 4777 участников, показали, что прием витамина D во время беременности был связан со снижением риска развития преэклампсии (ОШ = 0,37; 95% ДИ 0,26–0,52; $p < 0,001$). Если прием витамина D был начат до 20-й недели беременности, шансы были немного ниже (ОШ = 0,35; 95% ДИ 0,24–0,50; $p < 0,001$). Эффект в значительной степени не зависел от прекращения при-

ема добавок (до родов или нет), типа вмешательства (только витамин D или в сочетании с кальцием). Увеличение дозы витамина D было связано со снижением частоты преэклампсии (log ОШ: =1,1; 95% ДИ –1,73; –0,46; $p < 0,001$). Необходимы крупные, хорошо продуманные проспективные рандомизированные клинические испытания, чтобы окончательно рассмотреть прием витамина D в качестве возможной стратегии вмешательства и определить наиболее эффективный режим дозирования [38].

Доклинические исследования показали, что эзомепразол может ингибировать выработку sFlt-1 и sEng, оказывать сосудорасширяющее действие и уменьшать эндотелиальную дисфункцию, тем самым противодействуя некоторым механизмам, способствующим развитию ПЭ [39]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (Cluver и соавт., 2018) показало, что эзомепразол может пролонгировать беременность еще на 3 дня по сравнению с плацебо при беременности с ПЭ, поэтому он был предложен в качестве потенциального препарата для лечения преэклампсии. Однако механизмы влияния эзомепразола на функцию плаценты остаются неясными [40].

Исследования на животных моделях показали, что правастатин стимулирует инвазию трофобластов, улучшает плацентарный кровоток, действует как противовоспалительное средство и антиоксидант, защищает эндометрий и проявляет антикоагулянтный эффект [41]. В более ранних исследованиях было обнаружено, что назначение правастатина женщинам с ПЭ было связано с улучшением артериального давления, снижением концентрации sFlt-1 в сыворотке крови и улучшением исходов беременности. Эти результаты могут быть обусловлены его низким сродством к липидной среде и сниженной проницаемостью для внепеченочных тканей, в частности эмбриона и, следовательно, низким потенциалом неблагоприятного воздействия на биосинтез холестерина у развивающегося плода [39, 41].

Некоторые исследования показали снижение уровня эстрогена в плазме у женщин с ПЭ в анамнезе, поэтому был изучен потенциал использования эстрогенов в качестве профилактики. Фолликулярный эстроген приводит к расширению и поддержанию сосудов в ткани эндометрия, способен уменьшать выделение воспалительных цитокинов и окислительный стресс, улучшая перфузию плаценты, однако данный эффект был доказан лишь в эксперименте на животных моделях [42].

Заключение

Преэклампсия остается одним из наиболее тяжелых расстройств беременности и представляет собой серьезную угрозу для матери и плода. Поиск эффективных стратегий профилактики ПЭ остается актуальной темой для исследований уже многие годы. На сегодняшний день общепринятой и достоверно зарекомендовавшей себя эффективной мерой профилактики преэклампсии и ее осложнений является терапия АСК. Проблема выявления точных молекулярных, иммунологических, ге-

нетических механизмов развития преэклампсии и, как следствие, поиск путей снижения ее заболеваемости представляет собой дальнейшую тему для исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Queensland Clinical Guideline: Hypertension and pregnancy. 2021. P. 3. URL: www.health.qld.gov.au/qcg
2. Atamamen T.F., Naing N.N., Oyetunji J.A., Wan-Arfah N. Systematic literature review on the neonatal outcome of preeclampsia. *Pan African Medical Journal*. 2022;41:82. DOI: 10.11604/pamj.2022.41.82.31413
3. Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):1108–1119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045
4. Sinkey R.G., Battarbe A.N., Bello N.A., Ives C.W., Oparil S., Tita A.T.N. Prevention, Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Comparison of International Guidelines. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(9):66. DOI: 10.1007/s11906-020-01082-w
5. Ma'ayeh M., Costantine M.M. Prevention of preeclampsia. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*. 2020;25(5):101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123
6. Garovic V.D., White W.M., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2323–2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
7. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita ATN, Oparil S., Preeclampsia — Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1690–1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
8. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4246. DOI: 10.3390/ijms20174246
9. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
10. Ridder A., Giorgione V., Khalil A., Thilaganathan B. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3263. DOI: 10.3390/ijms20133263
11. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;134–135:1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
12. Redman C.W.G., Staff A.C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 2015;213(4):S9.e1, S9–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.003
13. Wang Y., Li B., Zhao Y. Inflammation in preeclampsia: genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:883404. DOI: 10.3389/fimmu.2022.883404
14. Garrido-Gómez T., Castillo-Marco N., Cordero T., Simon C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 2022;226(2):S886–S894. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.039
15. Michalczyk M., Celewicz A., Celewicz., Wozniakowska-Gondek P., Rzepka R. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. *Mediators Inflammation*. 2020;2020:3864941. DOI: 10.1155/2020/3864941
16. Nakashima A., Shima T., Tsuda S., Aoki A., Kawaguchi M., Furuta A., Aggrephagy deficiency in the placenta: a new pathogenesis of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2432. DOI: 10.3390/ijms22052432
17. Wang Z., Zhao G., Zeng M., Feng W., Liu J. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia. *Biology Reproduction*. 2021;105(1):32–39. DOI: 10.1093/biolre/iaab060
18. Guerby P., Tasta O., Swiader A., Pony F., Bujold E., Parant O. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biology*. 2021;40:101861.18. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861
19. Matsubara K., Matsubara Y., Uchikura Y., Sugiyama T. Pathophysiology of preeclampsia: the role of exosomes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2572. DOI: 10.3390/ijms22052572
20. Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K., Moe K., Turowski G., Johnsen G.M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):895–906. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
21. Szilagy A., Gelencser Z., Romero R., Xu Y., Kiraly P., Demeter A. Placenta-specific genes, their regulation during villous trophoblast differentiation and dysregulation in preterm preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):628. DOI: 10.3390/ijms21020628
22. Wang X., Sun T., Chen G., Gao H. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis. *Immunological Investigations*. 2020;49(1–2):120–133. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812
23. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., NeElrath T.F., Garmire L., Myatt L. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430–1441. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.14781
24. Vishnyakova P., Poltavets A., Nikitina M., Muminova K., Potapova A., Vtorushina V. Preeclampsia: inflammatory signature of decidual cells in early manifestation of disease. *Placenta*. 2021;104:277–283. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.011
25. Angeli F., Angeli E., Trapasso M., Verdecchia P. Pentraxin-3 and the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension Research*. 2020;43(9):979–981. DOI: 10.1038/s41440-020-0466-5
26. Wang S., Chen C., Sun F., Li M., Du M., Li X. Involvement of the Tim-3 pathway in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Reproductive Sciences*. 2021;28(12):3331–3340. DOI: 10.1007/s43032-021-00675-3
27. Veisani Y., Jenabi E., Delpisheh A., Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2019;17(1):1–10. DOI: 10.18502/ijrm.v17i1.3815
28. Wright D., Wright A., Nicolaides K.H. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(1):12–23.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1247
29. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;135(6):1492–1495. DOI: 10.1097/aog.0000000000003892
30. Jena M.K., Sharma N.R., Petitt M., Maulik D., Nayak N.R. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. DOI: 10.3390/biom10060953
31. Robertson S.A. Preventing preeclampsia by silencing soluble Flt-1? *New England Journal of Medicine*. 2019;380(11):1080–1082. DOI: 10.1056/nejmcibr1817501
32. Wright D., Wright A., Tan M.Y., Nicolaides K.H. When to give aspirin to prevent preeclampsia: application of Bayesian decision theory. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):1120–1125. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.038
33. Duley L., Meher S., Hunter K.E., Seidler A.L., Askie L.M. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(10). DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub3
34. Foisy M.A., Marchant I., Lessard L., Caron L., Bujold E. Aspirin for the prevention of preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2022;50(9):1271–1272. DOI: 10.1515/jpm-2022-0301
35. LeFevre M.L., Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(11):819–826. DOI: 10.7326/m14-1884
36. Shen L., Martinez-Portilla R.J., Rolnik D.L., Pool L.C. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;58(4):546–552. DOI: 10.1002/uog.23668
37. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzynski R., Dluski D., Leszczynska-Gorzela B. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy-is there a place for metformin. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2805. DOI: 10.3390/jcm10132805
38. Fogacci S., Fogacci F., Banach M., Michos E.D., Hernandez A.V., Lip G.Y.H. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia:

- A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition. Elsevier*. 2020;39(6):1742–1752. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.015
39. Ma'ayeh M., Rood K.M., Kniss D., Constantine M.M. Novel interventions for the prevention of preeclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(2):17. DOI: 10.1007/s11906-020-1026-8
40. Gu S., Zhou C., Pei J., Wu Y., Wan S., Zhao X. Esomeprazole inhibits hypoxia/endothelial dysfunction-induced autophagy in preeclampsia. *Cell and Tissue Research*. 2022;388(1):181–194. DOI: 10.1007/s00441-022-03587-z
41. Smith D.D., Costantine M.M. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):1171–1181. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.040
42. Shu C., Han S., Xu P., Wang Y., Cheng T., Hu C. Estrogen and preeclampsia: potential of estrogens as therapeutic agents in preeclampsia. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:2543–2550. DOI: 10.2147/dddt.s304316

Поступила 23.07.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Шкуренко Юлия Викторовна — врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры сестринского дела Сеченовского Университета, <https://orcid.org/0000-0001-5724-5381>

Yuliya V. Shkurenko — obstetrician-gynecologist, Assistant of the Department of Nursing, Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0001-5724-5381>

Ибатов Алексей Данилович — д-р мед. наук, заведующий кафедрой сестринского дела Сеченовского Университета, <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>

Alexey D. Ibatov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Nursing, Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>

Трофимова Светлана Юрьевна — студентка 6-го курса клинического института здоровья детей Сеченовского Университета, <https://orcid.org/0000-0002-9120-9090>

Svetlana Yu. Trofimova — 6th year student at the Clinical Institute of Children's Healthcare, Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0002-9120-9090>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Баулин А.А.¹, Аверьянова Л.А.², Баулин В.А.¹, Баулина О.А.¹

ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ АБДОМИНАЛЬНОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У ОНКОБОЛЬНЫХ, ПРОТЕКАЮЩЕМ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 440060, Пенза, Россия

²ГБУЗ «Клиническая больница №6 имени Г.А. Захарьина», 440071, Пенза, Россия

Среди ургентной патологии ведущее место принадлежит острому панкреатиту, который уступает таким нозологиям, как острый аппендицит и острый холецистит. Причем львиную долю занимают легкие формы, которые составляют 85%. Цель работы — продемонстрировать клинический случай рецидивирующего абдоминального синдрома, протекающего под маской острого панкреатита, у пациента с онкопатологией, выявленной с помощью диагностического алгоритма, применяемого в амбулаторной практике. Материал и методы. Пациент Ф., 60 лет, неоднократно обращался за медицинской помощью в сеть поликлиник и стационара, оказывающих экстренную специализированную медицинскую помощь с рецидивирующим абдоминальным синдромом. Результаты и обсуждение. На фоне консервативного лечения у пациента наблюдалась непродолжительная положительная динамика, характерная для легкой формы острого панкреатита. После взятия больного на диспансерный учет и проведения углубленного диагностического обследования по разработанному нашей группой исследователей алгоритму был выявлен рак культуры желудка T2N0M0. Заключение. Пациенты с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом нуждаются в диспансерном наблюдении в амбулаторных условиях для выявления иной патологии, протекающей под маской острого панкреатита, и проведения адекватного лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит; абдоминальная боль; рецидивирующее течение; диагностический алгоритм; рак желудка; циторедуктивные операции.

Для цитирования: Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., Баулина О.А. Возможности циторедуктивных операций при рецидивирующем абдоминальном болевом синдроме у онкобольных, протекающем под маской острого панкреатита. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):657–661. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-657-661>

Для корреспонденции: Аверьянова Людмила Анатольевна — e-mail: mila.averria@mail.ru

Anatoly A. Baulin¹, Lyudmila A. Averyanova², Vladimir A. Baulin¹, Olga A. Baulina¹

THE POSSIBILITIES OF CYTOREDUCTIVE OPERATIONS IN RECURRENT ABDOMINAL PAIN SYNDROME IN CANCER PATIENTS, OCCURRING UNDER THE MASK OF ACUTE PANCREATITIS

¹Penza Institute of Advanced Medical Training — Branch Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russia, 440060, Penza, Russia

²Clinical Hospital №6 named after G.A. Zakharina, 440071, Penza, Russia

Among the diseases of urgent pathology, the leading place belongs to acute pancreatitis, which is inferior to such nosologies as acute appendicitis and acute cholecystitis. Moreover, the lion's share is occupied by light forms, which make up 85%. The aim of the work is to demonstrate a clinical case of recurrent abdominal syndrome occurring under the mask of acute pancreatitis in a patient with oncopathology identified using a diagnostic algorithm used in outpatient practice. Material and methods. Patient F., 60 years old, repeatedly sought medical help in a network of polyclinics and hospitals providing emergency specialized medical care with recurrent abdominal syndrome. Results and discussion. Against the background of conservative treatment, the patient had a short-term positive dynamics characteristic of a mild form of acute pancreatitis. After taking the patient to the dispensary and conducting an in-depth diagnostic examination according to the algorithm developed by our group of researchers, cancer of the stomach stump T2N0M0 was detected. Conclusion. Patients with recurrent abdominal pain syndrome need dispensary observation on an outpatient basis to identify other pathology occurring under the guise of acute pancreatitis and to conduct adequate treatment.

Key words: acute pancreatitis; abdominal pain; recurrent course; diagnostic algorithm; stomach cancer; cytoreductive operations.

For citation: Baulin A.A., Averyanova L.A., Baulin V.A., Baulina O.A. The possibilities of cytoreductive operations in recurrent abdominal pain syndrome in cancer patients, occurring under the mask of acute pancreatitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):657–661. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-657-661>

For correspondence: Lyudmila A. Averyanova — e-mail: mila.averria@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Первостепенной задачей абдоминальных хирургов на этапе обращения за специализированной медицинской помощью является своевременная диагностика заболеваний как в стационарах, так и в амбулаториях [1–5]. В связи с этим на первый план выходят тщательный сбор анамнеза жизни, возникновения симптомов и назначения исследований согласно клиническим рекомендациям выявленной нозологии [1]. В последние годы отмечается рост числа больных с острым панкреатитом, который может переходить в тяжелые формы, отмечающиеся высокой летальностью. По данным доклада А.Ш. Ревиншвили, в 2022 г. заболеваемость острым панкреатитом входит в тройку лидеров среди заболеваний ургентной патологии и составляет 23%, что является значимой социально-экономической проблемой [6–7]. П.К. Яблонский и соавт. отметили, что заболеваемость острым панкреатитом в Санкт-Петербурге в 2013 г. находилась на первом месте, опережая острый аппендицит и острый холецистит [8]. Была проанализирована работа оказания специализированной медицинской хирургической помощи в городе Пенза за последние два десятилетия, где было выявлено увеличение заболеваемости острым панкреатитом и сохранение его в тройке лидеров среди ургентной патологии. У большей части пациентов данная патология протекает в легкой форме, и после купирования болевого синдрома больные выписываются без диспансерного наблюдения, или не подтверждается уже на этапе приемного отделения [9].

Цель — продемонстрировать клинический случай рецидивирующего абдоминального синдрома, протекающего под маской острого панкреатита у пациента с онкопатологией, выявленной с помощью диагностического алгоритма, применяемого в амбулаторной практике.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 60 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в клинику в октябре 2020 г. с жалобами на умеренную боль в правой половине живота, которая носила волнообразный характер в течение последних двух суток. Боль сопровождалась тошнотой и однократной рвотой после приема пищи. Из анамнеза заболевания: у пациента ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, был оперирован по поводу хронической язвы желудка в 2018 г. (выполнена операция: резекция желудка по Бильрот-2). Месяц назад в поликлинике была выполнена видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС), результатом которой явилось заключение: культя оперированного желудка по Бильрот-2. Объективно: состояние удовлетворительное, кожный покров обычной окраски, пульс 70 уд/мин. АД 120/70 мм рт. ст., дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в 1 мин, язык обложен белым налетом, живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный локально справа от пупка, симптомы раздражения брюшины не выявлено, аппендикулярные симптомы отрицательные, кишечные шумы выслуши-

ваются, шума плеска нет, поколачивание по поясничным областям безболезненное с обеих сторон, дизурии нет, стул не нарушен. В общем анализе крови (ОАК): Л — $18,5 \times 10^9/\text{л}$; Эр — $5,43 \times 10^{12}/\text{л}$; Нб — 118 г/л, СОЭ — 15 мм/ч, тромбоциты — $323 \times 10^{12}/\text{л}$. Общий анализ мочи (ОАМ): уд. вес 1012; белок — отр.; эпителий плоский, лейкоциты — единичные клетки в поле зрения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП): признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе.

Снижение качества жизни обусловлено преимущественно физическим компонентом здоровья (при анализе результатов, полученных с помощью опросника качества жизни по шкале SF-14: психологический компонент здоровья составил 54,2, физический компонент здоровья — 35,2). Интенсивность боли в животе — до 7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). После обследования в приемном отделении установлен диагноз: острый панкреатит, предложена госпитализация в хирургическое отделение, от которой больной отказался. Врачом приемного отделения было рекомендовано соблюдение диеты, прием спазмолитиков, при усилении болевого синдрома — повторный осмотр хирургом.

До февраля 2021 г. пациент самостоятельно принимал спазмолитики и ингибиторы протонной помпы с периодами временного улучшения состояния. За 4 мес. обращался с болями в животе в дежурный стационар — отпущен из приемного отделения и дважды в поликлинику к участковому врачу, был выставлен диагноз: обострение хронического панкреатита. Во время очередного абдоминального болевого синдрома в поликлинических условиях больному была выполнена ВЭДГС, во время которой была визуализирована пептическая язва анастомоза с последующим выполнением биопсии (рис. 1, см. на 2-й стр. обложки; патолого-анатомическое исследование биопсийного материала: низкодифференцированная аденокарцинома).

Хирургом поликлиники больной был обследован согласно разработанному алгоритму (рис. 2). При опросе анамнеза жизни выявлены следующие прогностические внутренние и внешние факторы, которые помогли улучшить диагностический поиск и привели к положительной динамике в лечении:

- возраст;
- мужской пол;
- наличие в анамнезе язвенной болезни;
- анемия;
- вредные условия труда (работал сварщиком);
- наличие вредных привычек (курит по 1 пачке сигарет в день);
- семейный анамнез (у отца в анамнезе язвенная болезнь желудка);
- социально-бытовой анамнез (работал по вахтам в строительной организации, режим питания ненормированный).

Пациент направлен на консультацию и лечение в областной онкологический клинический диспансер. Установлен диагноз: рак культи желудка T2N0M0. Не

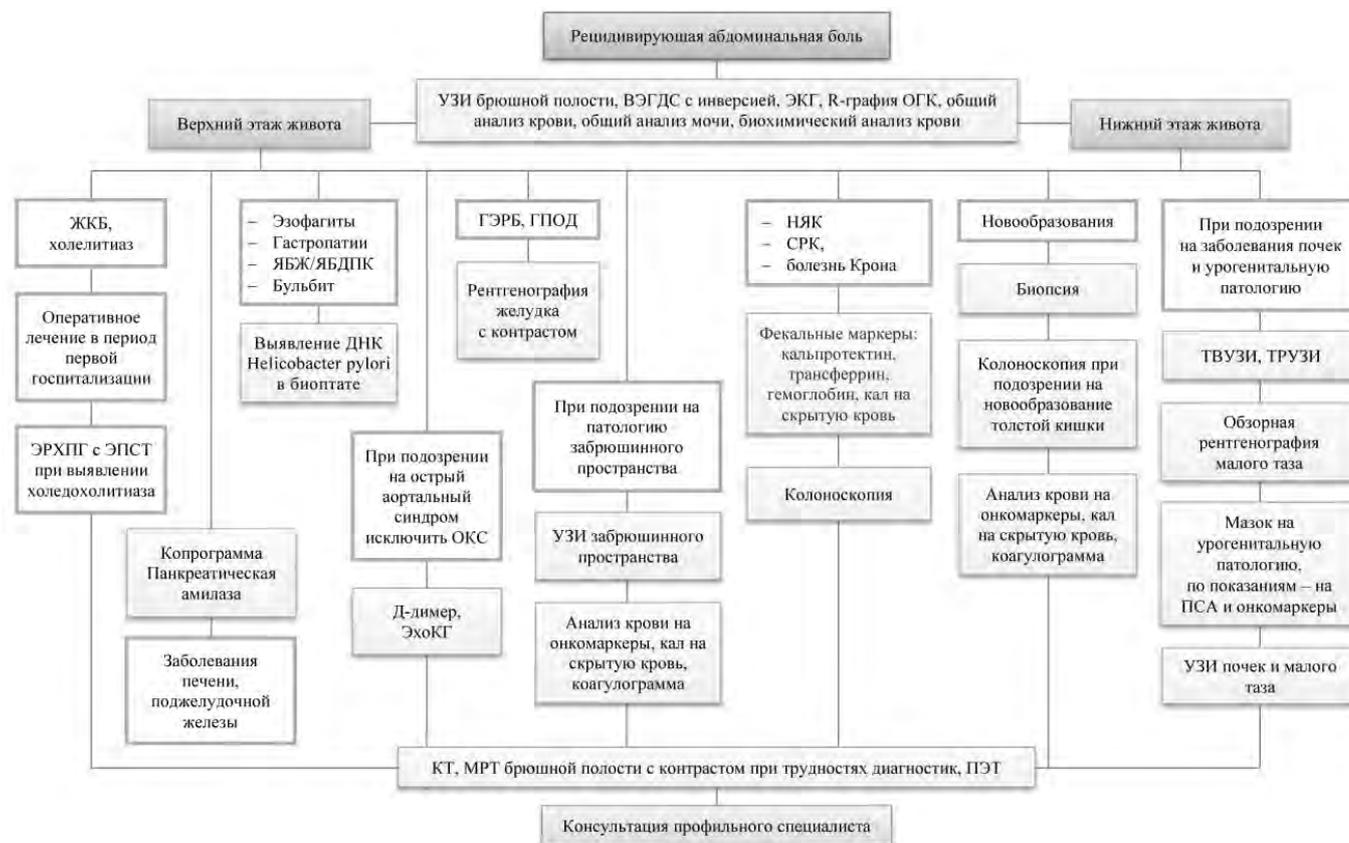


Рис. 2. Диагностический алгоритм при рецидивирующей абдоминальной боли

Fig. 2. Diagnostic algorithm for recurrent abdominal pain

оперирован в онкодиспансере по причине сопутствующей патологии: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2017 г., в мае 2021 г.). Состояние после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики передней нисходящей артерии (2017 г.), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием передней межжелудочковой ветви (20.05.2021). Состояние после множественного коронарного шунтирования задней боковой ветви, аортокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, задней межжелудочковой ветви (2018 г.). Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Консультирован онкологами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Рекомендовано консервативное лечение анемии в условиях гастроэнтерологического отделения городской больницы (уровень Hb крови от 24.08.2021 — 66 г/л), после нормализации показателей крови — оперативное лечение в онкологическом центре г. Москвы. ОАК: Л — $6,3 \times 10^9/\text{л}$; Эр — $3,71 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb — 66 г/л, СОЭ — 18 мм/ч, тромбоциты — $411 \times 10^{12}/\text{л}$; ОАМ: уд. вес 1010; белок — отрицательно; эпителий плоский — небольшое количество; лейкоциты — единичные в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок — 63,9 г/л, креатинин — 95,9 мкмоль/л, общий билирубин — 15,56 мкмоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, амилаза — 13,4 Ед/л, АСТ — 17,9 Ед/л, АЛТ — 14,1 Ед/л. УЗИ ОБП: признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе. Результат исследования кала

на скрытую кровь: отрицательный. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки лежа: очагово-инfiltrативных изменений, данных за пневмо- и гидроторакс не выявлено. Корни не расширены, структурные. Тень сердца увеличена влево. Аорта уплотнена.

После консервативного лечения в гастроэнтерологическом отделении и нормализации показателей крови пациент был оперирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». 20.10.2021 проведена дистальная субтотальная резекция культи желудка, панкреатопапилло-сохранная дуоденэктомия, холецистэктомия. Послеоперационный диагноз: рак культи желудка cT4vN1M1 (метастазы по брюшине), операция циторедуктивная.

Субтотальная дистальная резекция желудка при раковом поражении выполняется чаще в пилороантральном отделе в связи с большим процентом месторасположения злокачественного процесса в этой области. Качество жизни пациентов, страдающих раковым поражением желудка, требует обеспечения радикализма. Дистальная субтотальная резекция желудка является оптимальным условием для компенсации функции пищеварения путем восстановления естественного пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку.

На фоне проведенного оперативного и консервативного лечения боль регрессировала до 1 балла по ВАШ. На протяжении последующих 12 мес. эпизодов возобновления боли не было. Индекс массы тела у пациента по результатам последнего визита составил 26.

В результате анализа данного случая была выявлена группа пациентов, повторно обращающаяся за медицинской помощью с подобными болевыми абдоминальными синдромами, анализ которой нами планируется на следующем этапе. Разработана схема диагностического алгоритма, которую планируем ввести в практику объединенных городских поликлиник.

Городские больницы хирургических отделений, оказывающих экстренную помощь, перегружены обращающимися за медицинской помощью пациентами [10–13], проживающими как в Пензе, так в области и стране. В связи с этим после снятия болевого синдрома и улучшения состояния часть пациентов выписываются недообследованными. Помимо этого, районные больницы не укомплектованы оборудованием, которое необходимо для оказания высококвалифицированной специализированной медицинской помощи [14–18]. В связи с реорганизацией оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре количество пациентов, доставляемых из районов в Пензу, составляет около 40%. Нельзя исключать и человеческий фактор, когда при повторных болевых синдромах пациенты обращаются за помощью и попадают к более высококвалифицированным специалистам, которые назначают необходимые исследования и выявляют заболевания [19–21]. Поэтому в помощь врачам амбулаторного звена и практикующим хирургам, работающим в приемном отделении стационаров, нами разработан диагностический алгоритм, который поможет улучшить диагностический поиск, выявить патологию и назначить необходимое лечение согласно клиническим рекомендациям.

Заключение

Описанный случай демонстрирует возможности сравнительного анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных у больных, когда расширение диагностического поиска приводит к достоверным результатам и выздоровлению пациента. Абдоминальный болевой синдром встречается при онкологической патологии. Данный пример показывает возможности современной хирургической тактики лечения у представленной категории больных. Выполнение циторедуктивных операций позволяет увеличить продолжительность жизни, сохранить ее качество и улучшить прогноз заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демографический ежегодник России 2017: статистический сборник. М. Росстат. 2017. [Demographic Yearbook of Russia 2017: statistical collection. Moscow. Rosstat. 2017. (In Russian)]. URL: https://gks.ru/free_doc/doc_2017/demo17.pdf
2. Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Землянова Е.В. Преждевременная смертность и факторы риска как индикаторы программ снижения смертности в России. *Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]*. 2017;3(55). [Sabgaida T.P., Ivanova A.E., Zemlyanova E.V. Premature mortality and risk factors as indicators of mortality reduction programs in Russia. *Social aspects of public health [Electronic scientific journal]*. 2017;3(55). (In Russian)]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/831/30/>
3. Имаева А.К., Мустафин Т.И., Половинкина С.Р. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(6):1298–1303. [Imaeva A.K., Mustafin T.I., Polovinkina S.R. Morbidity and mortality rates in acute pancreatitis as an indicator of the state of medical care at the regional level. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2020;28(6):1298–1303. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-zabolevaemosti-i-smertnosti-pri-ostrom-pankreatite-kak-indikator-sostoyaniya-meditsinskoj-pomoschi-na-regionalnom-urovne>
4. Ермолаев В.А., Савельев В.В. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем абдоминальной хирургии. В сборнике: *Аспирантские чтения-2021. Сборник материалов научно-практической конференции аспирантов СВФУ. Якутск, 2021:66–70*. [Ermolaev V.A., Savelyev V.V. Diseases of the pancreas as one of the leading problems of abdominal surgery. In the collection: *Postgraduate readings-2021. Collection of materials of the scientific and practical conference of NEFU graduate students. Yakutsk, 2021:66–70*. (In Russian)].
5. Мануковский В.А., Барсукова И.М., Дубикайтис П.А. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2021 год. Санкт-Петербург. 2022. [Manukovsky V.A., Barsukova I.M., Dubikaitis P.A. Information materials on emergency surgical care for acute surgical diseases of the abdominal cavity in St. Petersburg for 2021. St. Petersburg. 2022. (In Russian)]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48125100>
6. Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е., Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3:88–97. [Revishvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Olovyanny V.E., The state of emergency surgical care in the Russian Federation. *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov*. 2019;3:88–97. (In Russian)].
7. Ревишвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахи И.И., Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Майстренко Н.А., Кармазановский Г.Г., Петриков С.С., Хатьков И.Е., Шабунина А.В., Багненко С.С., Бедин В.В., Вишневецкий В.А., Гальперин Э.И., Гольцов В.Р., Дарвин В.В., Демко А.Е., Дибиров М.Д., Дюжева Т.Г., Егоров В.И. и др. Острый панкреатит. *Клинические рекомендации*. Москва. 2020:38. [Revishvili A.Sh., Kubyshkin V.A., Zatevakh I.I., Bagnenko S.F., Polushin Yu.S., Maistrenko N.A., Karmazanovsky G.G., Petrikov S.S., Khatkov I.E., Shabunina A.V., Bagnenko S.S., Bedin V.V., Vishnevsky V.A., Galperin E.I., Goltsov V.R., Darwin V.V., Demko A.E., Dibirov M.D., Dyuzheva T.G., Egorov V.I. et al. Acute pancreatitis. *Clinical recommendations*. Moscow. 2020:38. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-ostrogo-pankreatita-sovremennoe-sostoyanie-problemy>
8. Яблонский П.К., Мовчан К.Н., Соколович Е.Г., Яковенко Т.В., Тарасов А.Д., Боголюбов М.В., Мамичева О.Ю. Основные статистические параметры оказания медицинской помощи больным острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в Санкт-Петербурге. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2013;71:64–70. [Yablonsky P.K., Movchan K.N., Sokolovich E.G., Yakovenko T.V., Tarasov A.D., Bogolyubov M.V., Mamicheva O.Yu. Basic statistical parameters of medical care for patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity in St. Petersburg. *Bulletin of the Novgorod State University named after Yaroslav the Wise*. 2013;71:64–70. (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-statisticheskie-parametry-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-bolnym-ostrymi-hirurgicheskimi-zabolevaniyami-organov-bryushnoy-polosti>
9. Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., Баулина О.А. Важность диагностического алгоритма на этапах маршрутизации пациентов с острым панкреатитом. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022;4(54):36–40. [Baulin A.A., Averyanova L.A., Baulin V.A., Baulina O.A. The importance of the diagnostic algorithm at the stages of routing patients with acute pancreatitis. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2022;4(54):36–40. (In Russian)]. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-36-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vazhnost-diagnosticheskogo-algoritma-na-etapah-marshrutizatsii-patsientov-s-ostrym-pankreatitom>

10. Азизов Э.М., Яковенко Т.В., Мовчан К.Н., Ладин С.Э., Яковенко Д.В. Возможности повышения качества медицинской помощи больным острым панкреатитом в рамках проекта «бюджетирование, ориентированное на результат». Профилактическая медицина-2020. Сборник научных трудов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 2020:12–16. [Azizov E.M., Yakovenko T.V., Movchan K.N., Ladin S.E., Yakovenko D.V. Possibilities of improving the quality of medical care for patients with acute pancreatitis within the framework of the project “result-oriented budgeting”. Preventive medicine-2020. Collection of scientific papers of the All-Russian scientific and practical conference with international participation. St. Petersburg. 2020:12–16. (In Russian)]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44778015&selid=44778172>
11. Петров М.С., Ядав Д. Глобальная эпидемиология и целостная профилактика панкреатита. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16(3):175–184. [Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16(3):175–184. (In Russian)]. URL: <https://tr-page.yandex.ru/translate?lang=en-ru&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F30482911%2F>
12. Стяжкина С.Н., Галаяутдинова А.И., Маннанова Д.Р. Современные методы диагностики острого панкреатита. *Modern Science.* 2020;9–2:208–215. [Styazhkina S.N., Galyautdinova A.I., Mannanova D.R. Modern methods of diagnosis of acute pancreatitis. *Modern Science.* 2020;9–2:208–215. (In Russian)]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44003782>
13. Скрябин О.Н., Мовчан К.Н., Татаркин В.В., Клиценко О.А., Морозов Ю.М., Яковенко Т.В., Артюшин Б.С. Роль тематической экспертизы качества медицинской помощи в улучшении результатов ее оказания при остром панкреатите. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2020;1(69):105–112. [Scriabin O.N., Movchan K.N., Tatarikin V.V., Klitsenko O.A., Morozov Yu.M., Yakovenko T.V., Artyushin B.S. The role of thematic examination of the quality of medical care in improving the results of its provision in acute pancreatitis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;1(69):105–112. (In Russian)]. URL: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392/article/download/25977/20124>
14. Демин Д.Б., Фуныгин М.С., Солодов Ю.Ю., Соболев Ю.А., Гусев Н.С. О необходимости переосмысления лечебной тактики при остром панкреатите в массовом хирургическом сознании. *Университетская клиника.* 2017;4–1(25):47–50. [Demin D.B., Funygin M.S., Solodov Yu.Yu., Sobolev Yu.A., Gusev N.S. On the need to rethink therapeutic tactics in acute pancreatitis in the mass surgical consciousness. *University clinic.* 2017;4–1(25):47–50. (In Russian)]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28139694>
15. Савин Д.В., Демин Д.Б., Железнов Л.М. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе. *Медицинская наука и образование Урала.* 2022;23(109):132–135. [Savin D.V., Demin D.B., Zheleznov L.M. Acute severe pancreatitis as a surgical problem at the present stage. *Medical science and education of the Urals.* 2022;23(109):132–135. (In Russian)]. URL: <https://bik.sfu-kras.ru/elib/view?id=edselr-edselr.48166767&service=eds>
16. Глабай В.П., Гриднев О.В., Башанкаев Б.Н., Быков А.Н., Крылов А.В., Каприн И.А., Эльдарова З.Э., Варьясова А.А. Хирургическая тактика в острой стадии билиарного панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;11:37–41. [Glabai V.P., Gridnev O.V., Bashankaev B.N., Bykov A.N., Krylov A.V., Kaprin I.A., Eldarova Z.E., Varyasova A.A. Surgical tactics in the acute stage of biliary pancreatitis. *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov.* 2019;11:37–41. (In Russian)]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogo-va/2019/11/1002312072019111037>
17. Дурлештер В.М., Андреев А.В., Кузнецов Ю.С., Габриэль С.А., Пыхтеев В.С., Штерев В.В., Ремизов С.И. Мини-инвазивные хирургические вмешательства в лечении пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;4:30–36. [Durlshster V.M., Andreev A.V., Kuznetsov Yu.S., Gabriel S.A., Pykhteev V.S., Shterev V.V., Remizov S.I. Mini-invasive surgical interventions in the treatment of patients with severe acute pancreatitis. *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov.* 2020;4:30–36. (In Russian)]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogo-va/2020/4/1002312072020041030>
18. Васильев А.А., Ширшов И.В., Смирнов Н.Л., Ельский И.К. Пути снижения летальности у больных с инфицированным некротическим панкреатитом. *Университетская клиника.* 2017;3–1(24):35–39. [Vasiliev A.A., Shirshov I.V., Smirnov N.L., Yelsky I.K. Ways to reduce mortality in patients with infected necrotic pancreatitis. *University clinic.* 2017;3–1(24):35–39. (In Russian)]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30744478>
19. Сыщиков Д.С. Тактика хирургического лечения больных с острым панкреатитом. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2020;39(S1–1):255–257. [Detectives D.S. Tactics of surgical treatment of patients with acute pancreatitis. *News of the Russian Military Medical Academy.* 2020;39(S1–1):255–257. (In Russian)]. URL: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep/article/view/43448>
20. Дераз А.М., Чернядьев С.А. Дуоденальная гипертензия и декомпрессия у пациентов с некротическим панкреатитом билиарного происхождения. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(10):127–130. [Deraz A.M., Chernyadyev S.A. Duodenal hypertension and decompression in patients with necrotic pancreatitis of biliary origin. *Ural Medical Journal.* 2018;(10):127–130. (In Russian)]. URL: <https://umj.usma.ru/jour/article/view/331>
21. Гуликян Г.Н., Пахомова Р.А., Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Федотов И.А. Панкреатит — болезнь XXI века. *Хирургическая практика.* 2019;4(40):48–52. [Gulikyan G.N., Pakhomova R.A., Vinnik Y.S., Kochetova L.V., Fedotov I.A. Pancreatitis is a disease of the XXI century. *Surgical practice.* 2019;4(40):48–52. (In Russian)].
22. Анкета «Оценка качества жизни» SF-36. [Questionnaire “Quality of life assessment” SF-36 (In Russian)]. URL: <https://www.georgtech.ru/wp-content/uploads/2019/09/SF-36>
23. Кит О.И., Самойленко Н.С., Франциянц Е.М., Солдаткина Н.В., Сагакянц А.Б., Харагезов Д.А., Дашков А.В., Милакин А.Г., Полуэктов С.И., Толмах Р.Е., Каймаки Д.О., Геворкян Э.Ю., Колесников В.В., Шевченко Н.А. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;4. [Kit O.I., Samoilenko N.S., Franzants E.M., Soldatkina N.V., Sagakyan A.B., Kharagezov D.A., Dashkov A.V., Milakin A.G., Poluektov S.I., Tolmakh R.E., Kaymakchi D.O., Gevorkyan E.Yu., Kolesnikov V.V., Shevchenko N.A. Stomach cancer: modern directions of fundamental research. *Modern problems of science and education.* 2019;4. (In Russian)]. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=28956>
24. Ручкин Д.В., Козлов В.А. Реконструктивная хирургия при рецидиве рака желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(5):340–347. [Ruchkin D.V., Kozlov V.A. Reconstructive surgery for recurrent stomach cancer. *Oncology. Journal named after P.A. Herzen.* 2019;8(5):340–347. (In Russian)]. DOI: 10.17116/onkolg20198051340.

Поступила 18.06.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Баулин Анатолий Афанасьевич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургии и эндоскопии имени профессора Н.А. Баулина ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3535-9983>

Anatoly A. Baulin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of surgery and endoscopy named after Professor N.A. Baulin, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Penza branch), <https://orcid.org/0000-0002-3535-9983>

Аверьянова Людмила Анатольевна — хирург-эндоскопист отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина», <https://orcid.org/0000-0001-9165-6555>

Ljudmila A. Averyanova — surgeon-endoscopist, Ultrasound diagnostics department, Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, <https://orcid.org/0000-0001-9165-6555>

Баулин Владимир Анатольевич — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии и эндоскопии имени профессора Н.А. Баулина ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2435-9555>

Vladimir A. Baulin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of surgery and endoscopy named after Professor N.A. Baulin, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Penza branch), <https://orcid.org/0000-0003-2435-9555>

Баулина Ольга Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии и эндоскопии имени профессора Н.А. Баулина ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7150-050X>

Olga A. Baulina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of surgery and endoscopy named after Professor N.A. Baulin, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Penza branch), <https://orcid.org/0000-0002-7150-050X>

© АЛЬПИДОВСКАЯ О.В., 2023

Альпидовская О.В.

СЛУЧАЙ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-COV-2

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 428015, Чебоксары, Россия

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала широкий спектр проявлений заболевания, включая сердечно-сосудистые. Представлено клиническое описание разрыва аневризмы левого желудочка у пациента 30 лет, страдающего синдромом Марфана, после инфицирования SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; аневризма левого желудочка; острая сердечно-сосудистая недостаточность; синдром Марфана.

Для цитирования: Альпидовская О.В. Случай летального исхода пациента с синдромом Марфана после повторного инфицирования SARS-CoV-2. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):662–664.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-662-664>

Для корреспонденции: Альпидовская Ольга Васильевна — e-mail: olavorobeva@mail.ru

Olga V. Alpidovskaya

A CASE OF DEATH IN A PATIENT WITH MARFAN SYNDROME AFTER RE-INFECTION WITH SARS-COV-2

Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, 428015, Cheboksary, Russia

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has shown a wide range of manifestations, including cardiovascular. A clinical description of left ventricular aneurysm rupture in a 33-year-old patient after infection with SARS-CoV-2 is presented.

Keywords: COVID-19; left ventricular aneurysm; acute cardiovascular failure; Marfan syndrome

For citation: Alpidovskaya O.V. A case of death in a patient with Marfan syndrome after re-infection with SARS-CoV-2. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):662–664. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-662-664>

For correspondence: Olga V. Alpidovskaya — e-mail: olavorobeva@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.07.2023 / Accepted 26.09.2023

Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 имеется высокий риск развития органной недостаточности, в т.ч. вследствие поражения сердечно-сосудистой системы [1–11]. Клинические проявления и осложнения COVID-19 могут проявляться нетипично в популяции пациентов с наследственными заболеваниями соединительной ткани. Одним из таких заболеваний является синдром Марфана. Синдром передается по аутосомно-доминантному принципу, является результатом мутации гена, кодирующего синтез фибриллина и оказывающего влияние на формирование одновременно нескольких фенотипических признаков. Генетические мутации происходят под воздействием негативных эндогенных и экзогенных факторов. При недостатке белка фибриллина соединительная ткань теряет свою прочность и эластичность, что отражается на состоянии сердечно-сосудистой системы и связочно-суставного аппарата. Болезнь может протекать в виде явно выраженной (развернутой) и стертой (абортивной) форм. В симптомокомплекс в основном входят скелетные деформации, нарушения органов зрения, патология сердца и крупных сосудов [12–14]. Стертая форма проявляется преимущественным поражением одной из систем организма (серечно-сосудистой, органов зрения, опорно-двигательного аппарата).

В связи с актуальностью проблемы представляется описание клинико-морфологических изменений в легких и сердце у пациента с синдромом Марфана после повторного инфицирования SARS-CoV-2.

Клинический случай

Больной А.Ю., 30 лет, в течение нескольких часов находился на стационарном лечении в отделении реанимации Республиканского кардиологического диспансера Минздрава Чувашии. Поступил по скорой медицинской помощи с жалобами на выраженную одышку смешанного характера в покое, в горизонтальном положении, вынуждающую присаживаться, выраженную общую слабость, редкий сухой кашель, повышение температуры тела до 38,2 °С. Из анамнеза заболевания: заболел около двух недель назад (примерные сроки до обращения за медицинской помощью). Отмечал общую слабость, температура тела была в пределах 37,1–37,2 °С. Позднее стал отмечать появление сухого кашля, температура тела была 37,8 °С, принимал жаропонижающие средства. 03.06.2023 г. состояние ухудшилось: отмечалась выраженная одышка в покое. 04.06.2023г. была вызвана бригада скорой медицинской помощи, АД 90/60 мм рт. ст., Sat O₂ 54%. На ЭКГ увеличение длительности QRS

до 0,16 с; в отведениях I, aVL, V5, V6 — высокие уширенные, расщепленные зубцы R; в отведениях III, aVF, V1, V2 — уширенные и углубленные комплексы QS или rS, с начальным расщеплением зубца S. Тропониновый тест отрицательный. Диагноз COVID-19 подтвержден при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР.

Перенесенные заболевания: ОНМК и ОИМ в анамнезе отрицал. В 6-летнем возрасте был диагностирован синдром Марфана, жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. В октябре 2021 г. перенес миокардит (COVID-19, лабораторно подтвержденный).

Объективный статус: общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Эмоциональная лабильность не выражена. Нормостеническое телосложение. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. Кожные покровы бледной окраски, чистые. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Сердечно-сосудистая система: АД 105/65 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Органы дыхания: число дыханий 25 в минуту. Дыхание жесткое, выслушивались мелкопузырчатые хрипы. Мочевыделение и выделение не нарушены. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляла 9 баллов.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: лейкоциты $27,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 18%, СОЭ 66,0 мм/ч. Коагулограмма: D-димер 551,00 нг/мл, АЧТВ 64,1 с, фибриноген 16,5 г/л, тропонин T 0,1 нг/мл.

ЭхоКГ: ФВ 40,93%; СДЛА 57 мм рт. ст. В проекции базальных и частично средних нижних и заднебоковых сегментов лоцируется аневризма левого желудочка (ЛЖ) глубиной до 3,1 см и воротами 1,8 см. В области аневризмы отмечается зона акинезии. Левое предсердие — 3,20, правое предсердие — $3,1 \times 4,8$, правый желудочек — 2,70, конечно-диастолический размер ЛЖ — 4,30.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости: КТ-признаки двусторонних инфильтративных участков легких, что соответствует вирусной интерстициальной пневмонии КТ-3 (70% поражения легочной ткани). В задних и заднебоковых отделах ЛЖ визуализируется аневризма.

Ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей: глубокие и поверхностные вены проходимы с обеих сторон на всех уровнях.

Ультразвуковое триплексное сканирование артерий нижних конечностей: гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей не выявлено. Тромбов не выявлено.

Несмотря на начатое лечение (ремдесивир по схеме, меропенем 500 мг внутривенно каждые 8 часов, ванкомицин 500 мг внутривенно, фуросемид 20 мг, дигоксин 0,25 мг внутривенно капельно, гепарин 1000 Ед/ч), ИВЛ, у больного наступила остановка сердечной деятельности и дыхания, констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз

Основные заболевания: 1. Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, тяжелой степени. 2. Аневризма левого желудочка.

Осложнения основного заболевания: Вирусная интерстициальная пневмония. Дыхательная недостаточность 2–3-й степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При секционном исследовании в легких — полнокровие артериол, вен и капилляров с явлениями стаза и сладжа эритроцитов. Распространенные дистелектазы/ателектазы. Отдельные альвеолы компенсаторно расширены. В просветах части альвеол определяется отечная жидкость. Также в альвеолах определяются слущенные альвеолоциты, макрофаги. Выявляются мелкоочаговые интраальвеолярные кровоизлияния и мелкоочаговая круглоклеточная инфильтрация стромы. По контуру альвеол определяются наложения по типу «гИАлиновых мембран».

В полости перикарда скопление крови 100 мл. При гистологическом исследовании — неравномерное полнокровие, межуточный отек, инфильтрация нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами между кардиомиоцитами (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки), внутриклеточный отек, участки склероза (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки). Мышечные волокна теряют поперечную исчерченность, отмечается волнообразная деформация, фрагментация кардиомиоцитов (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки), поверхность аневризматически расширенной стенки ЛЖ выявляется с потерей трабекулярности, в этой области наблюдаются разрушенные волокна (рис. 4, см. 2-ю стр. обложки). По краям участков с нарушенной целостностью отмечается истончение и неравномерное распределение волокон.

Результат вирусологического исследования секционного материала (ткань легкого, сердца) (лаборатория вирусологических исследований и диагностики ООИ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике-Чувашии»): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком и сердце.

Патолого-анатомический диагноз (коморбидный)

Основное заболевание. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (результат вирусологического исследования секционного материала: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком и сердце). Вирусная интерстициальная пневмония. Миокардит.

Осложнения основного заболевания. Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких. Разрыв аневризмы стенки левого желудочка сердца. Гемоперикард. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Сопутствующий диагноз. Синдром Марфана.

Обсуждение

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, имеет серьезные сердечно-сосудистые последствия, включая повреждение миокарда — миокардит, острый коронарный синдром, аритмии, сердечную недостаточность и кардиогенный шок. Кардиальные проявления COVID-19 могут быть связаны с адренергическим воздействием, системной воспалительной реакцией, синдромом активации макрофагов, прямой вирусной инфекцией миокардиальных и эндотелиальных клеток, гипоксией из-за дыхательной недостаточности, электролитным дисбалансом, перегрузкой жидкостью [7, 8].

Помимо изменений в легких после инфицирования SARS-CoV-2 представленный случай демонстрирует изменения в сердце. Выявлены признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности — волнообразная деформация, фрагментация мышечных волокон, неравномерное полнокровие, межлунный отек и признаки разрыва аневризматически расширенной стенки ЛЖ: потеря трабекулярности, разрушенные волокна в области заднебоковой стенки ЛЖ. Вероятно, что образованию и разрыву аневризматически расширенной стенки ЛЖ способствовало сочетание нескольких факторов. Во-первых, диагностированный в детстве синдром Марфана — в основе заболевания лежит нарушение синтеза одного из основных белков соединительной ткани — фибриллина, что приводит к нарушенному строению α -цепи коллагена I типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата [12–14]. Зачастую синдром Марфана проявляется полиорганным поражением, что приводит к серьезному прогнозу для здоровья человека. В редких случаях синдром Марфана может протекать без клинических проявлений и на фоне перенесенной патологии проявиться в разных клинических вариантах, что зависит от локализации процесса.

Во-вторых, осложненное течение первичного заболевания COVID-19, при котором произошло инфекционно-токсическое повреждение сердца в виде миокардита, вероятно, связанное как с прямым повреждающим действием вируса на клетки миокарда, так и иммуноопосредованным.

В-третьих, поражение микроциркуляторного русла, также связанное с прямым повреждающим действием вируса на клетки эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции, метаболического дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой в сочетании с имеющимся наследственным заболеванием могло способствовать нарушению процесса коллагенеза в зоне воспаления и формированию хронической аневризмы сердца в отдаленном периоде. Вероятнее всего, повторное заражение COVID-19 и позднее обращение пациента за медицинской помощью (через две недели с начала заболевания) привело к развитию коллагенолиза в зоне неполноценно сформированного, истонченного участка склероза, и, как следствие, это привело к разрыву стенки ЛЖ сердца.

Заключение

Рассмотренный случай представляет описание клинико-морфологических изменений в легких и сердце у пациента, страдающего синдромом Марфана, с повторным инфицированием SARS-CoV-2, осложненное развитием тяжелой вирусной интерстициальной пневмонии и разрывом аневризмы стенки левого желудочка.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7. PMID: 32619411
- Бабаев М.А., Петрушин М.А., Дубровин И.А., Кострица Н.С., Еременко А.А. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2020;8(3):87–94. [Babaev M.A., Petrushin M.A., Dubrovin I.A., Kostritsa N.S., Eremenko A.A. Acute myocardial injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19) (case report). *Clinical and experimental surgery. Journal named after Academician B.V. Petrovsky.* 2020;8(3):87–94. (In Russian)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94
- Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(2):6–15. [Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South russian journal of therapeutic practice.* 2021;2(2):6–15. (In Russian)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15
- Гороховский Б.И. Аневризмы и разрывы сердца. М.: МИА, 2001:1075 [Gorohovsky B.I. Aneurysms and ruptures of the heart. М.: МИА, 2001:1075. (In Russian)].
- Попова Н.И., Плотникова П.А., Вьюжанина А.А. Особенности влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. *Молодой ученый.* 2020;46(336):60–62. [Popova N.I., Plotnikova P.A., Vyuzhanina A.A. Features of the influence of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system. *Young scientist.* 2020;46(336):60–62. URL: <https://moluch.ru/archive/336/74984/> (date of access: 04/06/2023).
- Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810
- Heng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17:259–260.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA.* 2020;323:1239–1242.
- Streetley J., Fonseca A.V., Turner J., Kiskin N., Knipe L., Peter B. et al. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2019;133(25):2707–2717. DOI: 10.1182/blood-2018-09-874552
- Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в органах при COVID-19 на фоне гипертонической болезни и аневризмы аорты: клинический случай. *Профилактическая медицина.* 2021;24(4):41–44. [Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Organ changes in COVID-19 patients with essential hypertension and aortic aneurysm: clinical observation. *The Russian journal of preventive medicine.* 2021;24(4):41–44. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20212404141
- Воробьева О.В., Романова Л.П. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 с развитием острого инфаркта миокарда, миомаляции и гемоперикарда. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):7579. [Vorobeva O.V., Romanova L.P. Clinical case of SARS-CoV-2 infection with the development of acute myocardial infarction, myomalacia and hemopericardium. *The Russian journal of preventive medicine.* 2022;25(6):7579. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20222506175
- Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В. Синдром Марфана. *Кардиология.* 2006;1:92–98. [Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., Keting E.V. Marfan syndrome. *Cardiology.* 2006;1:92–98. (In Russian)].
- Нечаева Г.И., Викторова И.А. Синдром Марфана в практике кардиолога: диагностика, лечение, возможность беременности и родов. *Кардиология* 2005;12:79–86. [Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Marfan's syndrome in the practice of a cardiologist: diagnosis, treatment, the possibility of pregnancy and childbirth. *Cardiology.* 2005;12:79–86. (In Russian)].
- Collod-Be'roude G., Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. *Eur. J. Human Genet.* 2002;10:673–681.

Поступила 09.07.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторе/Information about the author

Альпидовская Ольга Васильевна — доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»

Olga V. Alpidovskaya — Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after. I.N. Ulyanov

Сукмарова З.Н., Зоткин Е.Г.

ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

Публикации, касающиеся нарушений ритма сердца, возникающих на фоне или вследствие новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сосредоточены в основном на высокой распространенности и симптомах данного осложнения. Исследований, посвященных особенностям терапии аритмий, ассоциированных с SARS-CoV2, нами не найдено, так как, вероятно, подразумевается стандартный терапевтический подход. Данное наблюдение описывает серию случаев различных нарушений ритма сердца, возникших на фоне острой COVID-19 и купированных противовоспалительными, но не противоаритмическими препаратами. Случаи объединены возникновением на остро́те заражения SARS-CoV-2, связью рецидивов с симптомами воспаления, а также эффективностью терапии основными классами противовоспалительных средств. В повествовательном обзоре литературы приводится обоснование воспалительной теории аритмий и создается почва для дискуссии о том, чтобы дифференцированно интегрировать противовоспалительные препараты в схему лечения подобных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; нарушения ритма сердца; противовоспалительная терапия.

Для цитирования: Сукмарова З.Н., Зоткин Е.Г. Терапия нарушений ритма сердца, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, противовоспалительными средствами. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):665–674.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-665-674>

Для корреспонденции: Сукмарова Зульфия Наилевна — e-mail: suzulfia@gmail.com

Zulfiya N. Sukmarova, Evgeny G. Zotkin

TREATMENT OF HEART RHYTHM DISTURBANCES ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION WITH ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

Publications regarding cardiac arrhythmias associated with the new coronavirus infection (COVID-19) focus primarily on the high prevalence and symptoms of this complication. We have not found any studies on the specific treatment of arrhythmias associated with SARS-CoV2, since a standard therapeutic approach is probably implied. This observation describes a series of cases of various cardiac arrhythmias that occurred against the background of acute COVID-19 and were treated with anti-inflammatory, but not antiarrhythmic drugs. The cases are united by the occurrence of acute SARS-CoV-2 infection, the connection of relapses with inflammation symptoms, as well as the effectiveness of therapy with the main classes of anti-inflammatory drugs. A narrative review of the literature provides the rationale for the inflammatory theory of arrhythmias and sets the stage for discussion about how to integrate differentially anti-inflammatory drugs into the treatment regimen of such patients.

Key words: COVID-19; heart rhythm disturbances; anti-inflammatory therapy.

For citation: Sukmarova Z.N., Zotkin E.G. Treatment of heart rhythm disturbances associated with SARS-CoV-2 infection with anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):665–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-665-674>

For correspondence: Zulfiya N. Sukmarova — e-mail: suzulfia@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.09.2023 / Accepted 26.09.2023

Одной из значимых кардиологических проблем постковидного синдрома являются нарушения ритма сердца (НРС). Проаритмический эффект оказывает целый ряд факторов острого периода системного воспаления, что в дальнейшем приводит к формированию стойких местных патофизиологических изменений проводящей системы сердца, которые могут сохраняться на более длительный период или пожизненно. В литературе обсуждаются следующие механизмы дерегуляции миокарда: симпатическая гиперстимуляция, электролитные нарушения, перегрузка давлением, дисбаланс жидкости, воспаление различных структур сердца, токсическое воздействие лекарственных средств [1], а также ремоделирование ткани миокарда [2]. Считается, что инфекция SARS-CoV-2 способна оказывать прямое повреждающее

действие на миокард, а также приводить к формированию иммунновоспалительного ответа [3]. Кроме того, известно, что некоторые препараты для этиотропной терапии COVID-19 и нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), используемые в лечении заболевания, могут провоцировать НРС, однако вопрос об антиаритмическом эффекте применяемых противовоспалительных средств в изученных публикациях широко не обсуждался.

Представляем серию из 4 случаев манифестации предсердной и желудочковой экстрасистолии, фибрилляции предсердий (ФП) на фоне заражения SARS-CoV-2 и вакцинации, а также их купирования с помощью терапии, направленной на снижение активности воспаления.

Случай 1

Пациент Б., 50 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, в феврале 2020 г. перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 средней тяжести. Площадь поражения легких по результатам компьютерной томографии (КТ) составила 30%, лечился в домашних условиях под наблюдением врача поликлиники. Кроме общих конституциональных симптомов беспокоили сердцебиение и одышка на фоне обычной мышечной активности. К концу первой недели болезни манифестировали перебои в работе сердца около 10 раз в минуту. Был назначен анаприлин по 10 мг 4 раза в сутки без значимого эффекта. На 10-е сутки болезни впервые в жизни отметил появление жгучей боли в груди, не связанной с нагрузками, без облегчения после приема нитроглицерина, но уменьшающейся при изменении положения тела. Пациент обратился к кардиологу, на электрокардиограмме (ЭКГ) ишемические изменения не зарегистрированы, однако определялись типичная для перикардита депрессия PQ (рис. 1) и нижнепредсердная экстрасистолия (НЖЭС). По данным проведенного суточного мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) выявлено до 9000 монотопных наджелудочковых экстрасистол в сутки, среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 72 удара в минуту (максимальная ЧСС — 163). При эхокардиографии (ЭхоКГ) установлена гиперэхогенность перикарда в базально-нижнебоковой области и по периметру предсердий, патологический экссудат не выявлен. В анализах крови регистрировались нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ до 31 мм/ч, СРБ до 40 мг/л, тропонин и натрийуретический пептид В-типа (NT-proBNP) были в пределах нормальных значений. По совокупности клинико-лабораторных изменений был назначен метилпреднизолон в суточной дозе 20 мг, что привело к некоторому облегчению общего самочувствия и урежению экстрасистолии. Боль в области сердца полностью купировалась на 3-и сутки от начала терапии глюкокортикоидами (ГК). В дальнейшем принято решение об эскалации терапии с помощью генно-инженерных биологических препаратов — назначен ингибитор рецептора ИЛ-6 то-

цилизумаб 400 мг однократно. На следующий день после введения тоцилизумаба пациент отметил исчезновение экстрасистолии. Прием ГК продолжался по убывающей схеме еще в течение 2 мес. С профилактической целью дополнительно был назначен метопролол в дозе 6,25 мг/сут. Через 6 мес. пациент повторно перенес заражение новым штаммом SARS-CoV-2. Общие проявления были умеренной тяжести, однако отмечались ощущения тесноты и жжения в области сердца, связанные с положением тела, возобновилась экстрасистолия. По согласованию с кардиологом пациент вновь начал принимать ГК (преднизолон 20 мг/сут в течение 3 нед.), на фоне которых развился быстрый антиаритмический эффект.

В дальнейшем при возникновении признаков ОРВИ больной отмечал рецидивы нарушений ритма сердца, в связи с чем самостоятельно принимал от 2 до 4 мг метипреда в сутки в течение 2–3 дней, чего бывало достаточно для купирования аритмии. Вне инфекции экстрасистолия не беспокоила. При проведении ХМЭКГ регистрировались до 6 экстрасистолических комплексов в сутки. В апреле 2023 г. после очередного эпизода ОРВИ отмечено утолщение листков перикарда до 4 мм по данным ЭхоКГ, также выявлено избыточное количество эпикардиального жира (толщина до 17 мм), что является косвенными признаками неоднократных эпизодов воспаления (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

Случай 2

Пациентка В., 39 лет, отметила манифестацию перебоев в работе сердца на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 в марте 2020 г. Из-за недооценки состояния и ложноотрицательного анализа на SARS-CoV-2 женщина продолжала работать, однако через 3 нед. появились групповые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) и выросла одышка. По данным ЭКГ локализация экстрасистол исходила, вероятно, из парагиссиальной области (рис. 3). При ХМЭКГ зарегистрировано два очага парасистолии с общим количеством экстрасистол 24 200 в сутки с эпизодами би- и тригеминии. Признаков нарушения сократимости не выявлено, отмечалась гиперэхогенность

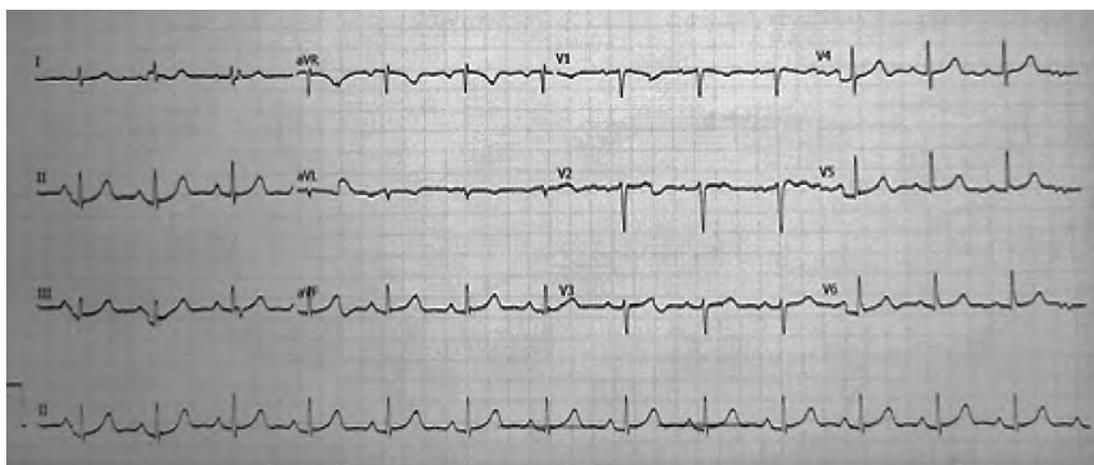


Рис. 1. ЭКГ пациента 1. Депрессия сегмента PQ

Fig. 1. ECG of Patient 1. PQ segment depression

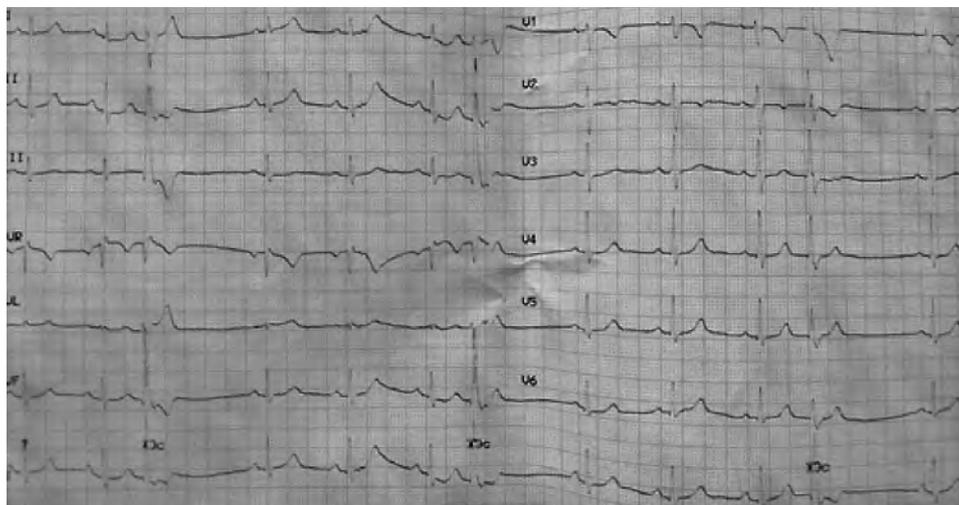


Рис. 3. ЭКГ пациентки 2. Проксимальная желудочковая экстрасистолия
Fig. 3. ECG of patient 2. Proximal ventricular arrhythmia

субэндокардиального участка миокарда проксимальной части переднего отдела межжелудочковой перегородки (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки) и в области прикрепления медиальной папиллярной мышцы, а также митральная недостаточность 1–2-й степени. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружен диффузный отек миокарда без признаков очагового скопления контрастного препарата. В анализах крови обращали на себя внимание повышение СОЭ до 30 мм/ч, СРБ до 7 мг/л, NT-proBNP до 310 нг/дл при нормальных показателях тропонина, КФК-МВ, прокальцитонина, АЛТ и АСТ. Старт противоаритмической терапии с приема аллапинина в дозе 75 мг/сут, что сопровождалось урежением ЖЭС до 6200 в сутки. Спустя 3 нед. последовало ухудшение общего состояния и учащение экстрасистолии. На КТ-рентгенограммах легких выявлены очаги матового стекла площадью около 5% с каждой стороны. Была начата терапия дексаметазоном 30 мг в сутки с постепенным уменьшением дозы. Самочувствие значительно улучшилось в течение недели, нарушения ритма купировались через 10 дней. Продолжено лечение аллапинином (25 мг/сут). Через 3 мес. вновь появились признаки ОРВИ с умеренными клиническими симптомами, при этом рецидивировала частая экстрасистолия, несмотря на увеличение дозы аллапинина до 75 мг. Последовательные попытки добавить конкор 2,5 и 5 мг, ибупрофен 800 мг/сут, тромбо-асс 200 мг/сут, заменить аллапинин на соталол 80 мг приводили к развитию нежелательных лекарственных реакций в виде брадикардии, диспепсических явлений, при этом сердечный ритм не стабилизировался. В течение месяца подбора терапии появились признаки сердечной недостаточности: одышка при минимальном ускорении шага, пульсация шейных вен, пастозность кожи, постоянный шум в ушах, «туман в голове», а также страх смерти. Отмечено повышение NT-proBNP до 220 нг/дл. При ЭхоКГ по-прежнему не выявлялись нарушение систолической функции и расширение левого предсердия, при этом впервые были зарегистрированы начальное нарушение расслабления миокарда левого же-

лудочка, признаки неравномерного фиброзного уплотнения эндокарда и митральная недостаточность 2-й степени. В связи с подозрением на острый отек слухового нерва по рекомендации врача была назначена терапия метипредом в дозе 30 мг/сут. На 2-е сутки было отмечено купирование экстрасистолии. На фоне снижения дозы ГК при следующем эпизоде нарушения ритма применен колхицин 500 мг/сут. На 3–4-й день приема нарушения ритма исчезли. Контрольные анализы показали нормализацию NT-proBNP, СОЭ и СРБ, а также нормальные значения ферритина, D-димера, гормонов щитовидной железы, антител к миокарду, антинуклеарных антител, ревматоидного фактора. Повторная МРТ сердца видимого очага фиброза не выявила, ЭхоКГ демонстрирует сохранение диастолической дисфункции 1-го типа при сохранной фракции выброса, но снижение параметров глобальной деформации левого желудочка до –17%.

Случай 3

Пациентка С., 73 лет, страдала пароксизмальной ФП около 10 лет. Применение этацизина, соталолола сопровождалось потерей профилактической эффективности. В течение последних 2 лет принимала амиодарон, на фоне чего беспокоили кратковременные приступы 1 раз в 2 мес. В 2022 г. переболела новой коронавирусной инфекцией COVID-19 средней тяжести. Со 2-й недели болезни возник пароксизм ФП, а в последующем рецидивы стали беспокоить 1 раз в неделю и часто требовали кардиоверсии. Очередное заражение произошло около 5 мес. назад, когда развился эпизод нарушения ритма, персистирующий на момент обращения, несмотря на две предшествующие попытки электроимпульсной терапии. Учитывая плохую переносимость приступов (гипотония, слабость, головокружение, страх), планировалось провести радиочастотную абляцию (РЧА). При обследовании выявлена патологическая экссудация в полость перикарда (около 400 мл), максимальная сепарация листков перикарда по данным ЭхоКГ составила 19 мм, обнаружены множественные фибриновые наложения без признаков

тампонады или констрикции (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки). При этом расширение объема левого предсердия достигало 62 мл (поперечный размер 42 мм), остальные камеры сердца не расширены, установлена недостаточность митрального, трикуспидального клапанов 2-й степени, аортального клапана 1-й степени, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила 50%. По данным МРТ сердца признаков воспаления или очагового повреждения миокарда не выявлено, регистрировался циркулярный выпот. В анализах крови наблюдался умеренный нейтрофилез. СОЭ, СРБ, Т4, ТТГ, креатинин, АЛТ, мочевая кислота были в норме, калий — 3,5 ммоль/л, NT-proBNP — 130 нг/дл. Клинически отеков нет, одышка умеренная. Начата терапия ибупрофеном 600 мг 3 раза в сутки 2 нед., колхицином 500 мг/сут, верошпиромом 50 мг/сут в дополнение к подобранным ранее препаратам (аторвастатин 20 мг/сут, лозартан 25 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, конкор 2,5 мг/сут). Через 3 нед. консервативной терапии пациентка отметила восстановление синусового ритма, что подтвердилось данными ХМЭКГ (сохранились 3 пароксизма ФП от 4 до 60 комплексов и 1980 одиночных НЖЭС). Через 2 мес. при контрольной ЭхоКГ определялись уменьшение сепарации листков перикарда до 4 мм, нормализация фракции выброса левого желудочка до 58%, сокращение размеров левого предсердия до 37 мм. Отмечено снижение NT-proBNP до 80 нг/дл. Через 6 мес. приема колхицина синусовый ритм контролировался на фоне прежней терапии, ощущаемых пароксизмов пациентка не отмечала, что подтверждено результатами ХМЭКГ. По данным ЭхоКГ выпота в полость перикарда не зарегистрировано, отмечалось утолщение листков до 4 мм и гиперэхогенность перикарда по периметру, особенно в области крыши предсердий (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки), в связи с чем рекомендовано продолжить прием препарата. Пациентка отмечает удовлетворительное качество жизни и переносимость физических нагрузок, поэтому решила отложить вопрос об РЧА.

Случай 4

Пациентка Д., 58 лет, в марте 2020 г. была иммунизирована векторной вакциной от SARS-CoV-2. На 1-е сутки после введения первой дозы отметила выраженную тахикардию до 100 ударов в минуту, на 2-е сутки впервые в жизни возник пароксизм фибрилляции предсердий, купировавшийся самопроизвольно через 8 ч (по данным ЭКГ). Из других симптомов коронавирусной инфекции отмечались лихорадка до 38 °С, озноб, общее недомогание, слабость, гипотония (90/55 мм рт. ст.) и дискомфорт в области сердца. В период общевоспалительных симптомов врачом назначался ибупрофен до 1200 мг в сутки в течение 3 нед. ЭхоКГ демонстрировала утолщение перикарда, повышение его эхогенности вокруг предсердий, особенно в области предсердно-желудочковой борозды, что является косвенными признаками отека перикарда и следовой экссудации. При проведении контрольного исследования через 2 мес. появилось снижение продольной деформации базальных отделов левого желудочка

(рис. 7, см. 3-ю стр. обложки) при отсутствии признаков перикардита. В течение последующих 3 лет наблюдения аритмия не рецидивировала, в том числе и на фоне повторных ОРВИ.

Обсуждение

Описанные случаи продемонстрировали, что патогенетической терапией нарушений ритма сердца, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, может быть применение противовоспалительных препаратов. Актуальность изучения новых методов борьбы с последствиями COVID-19 обусловлена тем, что при использовании традиционных современных средств распространенность стойких осложнений остается высокой. В начале 2020 г. нами было отмечено повышение встречаемости патологических комплексов и ритмов в раннем постинфекционном периоде, при этом наблюдалась связь находок с наличием ЭхоКГ-признаков воспаления сердца [4].

К настоящему моменту в связи с инфекцией SARS-CoV-2 описан весь возможный спектр приобретенных нарушений ритма и проводимости. Накопилось большое количество публикаций, опирающихся как на случайные находки при рутинной ЭКГ, так и на спланированные исследования, анализирующие опросники амбулаторных пациентов в острой фазе или стадии постковида, и данные мониторингов в специальных группах (спортсмены, пациенты ОПИТ или наблюдавшиеся с НРС до пандемии), которые продемонстрировали различные показатели встречаемости НРС. Принято считать, что в среднем 10–20% пациентов, перенесших COVID-19, страдают от аритмии [5]. В одной из наиболее крупных работ с участием 4526 пациентов из 12 стран, госпитализированных с COVID-19, сердечные аритмии в острой стадии были зафиксированы (по данным ЭКГ) в 18,27% случаев [6]. При этом в 81,8% случаев регистрировались наджелудочковые, в 20,7% желудочковые НРС, которые в 79% сопровождались ускоренным ритмом. Значительно более высокие показатели были обнаружены по данным углубленного обследования в раннем реабилитационном периоде [7]. Хотя исследуемая группа состояла из спортсменов ($n = 90$, средний возраст 24 года), перенесших COVID-19 в легкой форме, во время ХМЭКГ и кардио-пульмонального теста изолированная желудочковая экстрасистолия была зарегистрирована у 53,3% людей, наджелудочковая — у 52,5%. Данные ЭКГ покоя и спирометрия были без патологии, а при ЭхоКГ выявился только небольшой выпот в перикард у 3 пациентов, у которых в дальнейшем подтвердился миокардит.

Ретроспективный анализ электронных медицинских карт Управления здравоохранения ветеранов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, показал, что в ФП в отдаленном периоде (через 6 мес.) после инфекции была чаще в 1,7 раза по сравнению с теми, кто не переболел [8]. Что касается поствакцинальных аритмий, то в британском исследовании с участием более 38 млн иммунизированных от SARS-CoV-2 обращаемость с НРС составляла около 0,2–1,0% [9]. При активном наблюдении пациентов с имплантируемыми внутрисердечными

устройствами частота возникновения суправентрикулярных тахикардий и желудочковых аритмий в поствакцинальном периоде увеличивалась на 73% [10].

Патогенез развития НРС, ассоциированных с COVID-19, является многофакторным, и в клинической практике дифференцировать преобладающие механизмы практически невозможно из-за их сочетания. Принципиальным, вероятно, является выделение факторов первого повреждения, связанного с кардиотропностью вируса, особенностями врожденного иммунного ответа, а также событиями повторных заражений, где инфекционный агент скорее является триггером для запуска аутоиммунной реакции. Также условно подразделяются механизмы острой фазы и поствоспалительной кардиопатии. Мы предполагаем, что прямое вирусное повреждение сердца, описанное для SARS-CoV-2 [3–6], играет важную роль только при первом контакте, когда при повреждении клеток той или иной структуры сердца формируется очаг-мишень для «ошибочного» иммунного ответа, что определяет сценарий дальнейшего клинического течения: миокардит, перикардит, эндокардит или субклиническое течение. В последующем достаточно появления любого фактора инфекционной и неинфекционной природы, чтобы запустить патологический паттерн, несмотря на отсутствие системных признаков воспаления. В этом, вероятно, заключено основное коварство коронавируса, когда пациенты, чувствуя себя практически здоровыми, не имея респираторных проявлений, а только редкие перебои в работе сердца или дискомфорт в груди, продолжают выполнять физические нагрузки, заниматься спортом и долгое время не принимают терапевтических мер. Пациенты с COVID-19 демонстрируют заметное увеличение количества и реактивности аутоантител (в том числе к миокарду) по сравнению с неинфицированными людьми [11, 12]. В основе повреждения структур сердца лежат такие механизмы, как окислительный стресс, вызванный гипоксемией, микрососудистая дисфункция, а также высокая плотность рецепторов АПФ 2 в миокарде, через связывание с которыми коронавирус проникает внутрь клетки.

Остальные повреждающие механизмы, приводящие к аритмии, являются не столь специфичными для COVID-19 и описаны при различных других ОРВИ: тромбоз микрососудов, перегрузка давлением или жидкостью (рис. 8). Воздействие цитокинов и активных форм кислорода провоцирует дисфункцию кальциевых каналов, что может вызывать повышенный или патологический автоматизм [13]. Известно, что некоторые цитокины могут оказывать прямое аритмогенное действие, например фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 [14]. Электрофизиологические изменения (в основном, каналопатии) могут возникать уже в течение нескольких часов после воздействия цитокинов [14]. В более поздние сроки (через недели или месяцы) данные цитокины, а также трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), факторы роста тромбоцитов (ФРТ), ИЛ-10, ИЛ-4 вызывают структурное ремоделирование путем активации миобластами синтеза белков внеклеточного матрикса, запуская развитие фиброза [15]. С перегрузкой кальцием связаны также бета-адренергическая стимуляция, тахикардия, ишемия [1]. Исследования с провокацией стерильного перикардита показали, что медиаторы воспаления изменяют целостность коннексона, а через это — щелевой переход и электропроводность [16]. Под воздействием цитокинов, АФК, матриксных металлопротеиназ и факторов роста происходит изменение внеклеточной гомогенности, соответственно, возникает неоднородность скорости проведения и рефрактерных периодов в ткани сердца и формирование предпосылок для повторного входа [1, 17]. Поддержание «повреждающего» уровня описанных факторов происходит как через аутовоспаление, так и через повторные перенесенные ОРВИ.

В качестве модели острых и хронических процессов, обусловленных аутовоспалительными и аутоиммунными механизмами, можно привести ревматоидный артрит (РА). Публикации о нарушениях ритма сердца при РА демонстрируют четкую закономерность нарастания числа желудочковых аритмий высоких градаций при увеличении активности заболевания [18]. Среди факторов, ассоциирующихся с желудочковой экстрасистолией, кроме высокой активности и серопозитивности перечислены серозит, поражение эндокарда, клапанов сердца и перегрузка объемом левого желудочка [19], а снижение эктопической активности отмечается при терапии системного заболевания противовоспалительными препаратами. В подтверждение большей роли не прямого вирусного повреждения, а опосредованного воздействия через активацию иммунитета можно привести одну из работ, где по данным эндомиокардиальной биопсии пациентов с поствоспалительной желудочковой эктопией присутствие вирусных геномов не коррелировало с возникновением злокачественных аритмий [20].

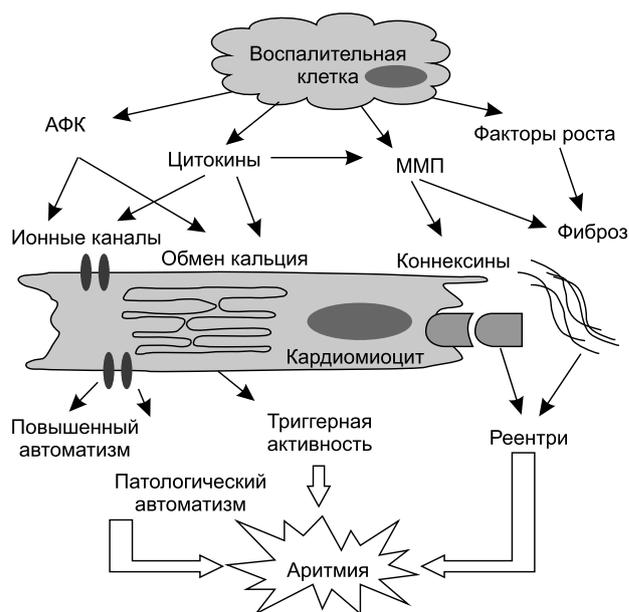


Рис. 8. Схематическая иллюстрация путей, по которым воспаление может способствовать развитию аритмии
Fig. 8. Schematic illustration of the pathways by which inflammation may contribute to the development of arrhythmia

В совокупности структурные и функциональные изменения сердца, вызванные вирусным и асептическим воспалением, затрагивают все механизмы инициации и поддержания аритмии. В работах с аутопсией миокарда в случаях COVID-19 часто описываются изменение формы клеток, гипертрофия, воспалительная инфильтрация и умеренный фиброз [21]. Сегодня связь между фиброзом и повышенным риском аритмий не вызывает сомнений [22]. К сожалению, возможности ультразвука и даже МРТ не позволяют достоверно выявлять воспаление структур сердца, если оно имеет небольшой объем поражения, протекает без нарушения функции или купируется без формирования фиброза.

Анализируя механизмы развития аритмии у пациентки с желудочковой экстрасистолией, где МРТ не подтвердило организованного очага фиброза, достаточного, чтобы соответствовать чувствительности метода, однако при ЭхоКГ были отмечены гиперэхогенность субэндокардиального участка и некоторое снижение деформации в соответствующем сегменте, можно предположить следующий сценарий. Произошло воспаление/субэндокардиальное повреждение миокарда преимущественно в проксимальном сегменте передней части межжелудочковой перегородки, возможно, с вовлечением медиальной папиллярной мышцы, о чем свидетельствовало регистрируемое в острый период повышение митральной недостаточности до 2-й степени с нормализацией до 1-й степени в поствоспалительный период, но с сохранением очаговой гиперэхогенности миокарда и хорд. Возможность вирусного эндокардита при COVID-19 мы описывали на примере 6 случаев начала пандемии [23, 24]. Создавшиеся условия (гибель кардиомиоцитов и миокардиальный стресс) спровоцировали 2 очага патологического автоматизма, которые в первый раз купировались вместе с выздоровлением от вируса. Последующие эпизоды заражений являлись триггером для системной цитокиновой и аутоиммунной реакции, которая, в свою очередь, воздействовала на этот очаг, как на мишень, подобно широко описанному в ревматологии преимущественному поражению одного и того же сустава или органа при обострении системного воспалительного заболевания. Доминирующим местным механизмом, вероятно, являлся отек, провоцируемый провоспалительными факторами (системными или макрофагальными), так как уже на 2-е сутки применения стероидов или колхицина нарушения ритма купировались.

В случаях с предсердной экстрасистолией и фибрилляцией предсердий кроме гуморальной цитокиновой агрессии перикардит, вероятно, явился основным источником воспалительной реакции. В первом случае типичная клиника и ультразвуковые находки, соответствующие перенесенному воспалению оболочки сердца, купирование после введения ингибитора ИЛ-6 и стероидов, отсутствие эффекта от приема бета-блокаторов подтверждают воспалительный механизм аритмии.

Развитие резкого прогрессирования нарушений ритма сердца у третьей пациентки, по-видимому, также было связано с преимущественным поражением перикарда.

Индукция перикардита, в частности, является способом изучения послеоперационной ФП/ТП в экспериментах на животных [25]. При этом в ответ на стерильный перикардит регистрируются пролиферация и активация эпикардиальных фибробластов в предсердиях с потерей эпикардиальных миоцитов и измененным распределением коннексинов.

Случай четвертой пациентки доказывает роль системного воспаления в развитии ФП. В исследованиях, изучающих причины послеоперационных НРС, ярко продемонстрировано, что чаще всего ФП возникает на пике повышения СРБ, что касается как операций на сердце, так и некардиохирургических операций с пиком на 2-е сутки [9]. Это соответствует периодике воспаления по «классическому пути» с активацией системы комплемента и высвобождением провоспалительных цитокинов [26, 27].

Данный случай вошел в число многих эпизодов «легких» побочных эффектов от прививок, которые не отмечались в больших исследованиях. В многомиллионных выборках начала пандемии постулировалась ничтожно малая распространенность миокардита и перикардита, что современные авторы связывают с тем, что учитывались только тяжелые случаи, требовавшие обращения в клинику. Однако работы, где влияние иммунизации на миокард не только пассивно наблюдалось, а активно искалось, и фиксировались в том числе субклинические изменения, выявляли в тысячи раз большую встречаемость признаков повреждения клеток сердца. Ученые из университетской клиники Базеля измеряли сердечный тропонин в крови сотрудников через 3 дня после ревакцинации и обнаружили признаки легкого преходящего повреждения клеток миокарда у 22 из 777 участников, что составляет 2,8% вместо 0,0035%, показанных в отчетах фармкомпаний о распространенности миокардита в таких случаях [28]. Пациенты с повышением тропонина имели мягкие и неспецифические симптомы, такие как усталость, одышка, давящая за грудиной боль. Авторы отметили, что при МРТ очага поражения миокарда обнаружить не удалось, так как он становится визуализируемым только при в 3–5 раз большем объеме повреждения. Собственное исследование 2021 г. позволило предположить воспаление перикарда на 4-е сутки после введения 1-го или 2-го бустера отечественных вакцин у сотрудников, в 8% из которых при активном расспросе и ЭхоКГ выявлялись критерии перикардита [29].

Несмотря на то что среди множества публикаций последних лет о поражении сердца при вакцинации в большинстве активных наблюдений описывались небольшие и преходящие изменения, данные события не следует игнорировать. С одной стороны, даже небольшого повреждения может быть достаточно для развития клинически значимого события, как в описанном случае №4. С другой стороны, согласно современным знаниям, сердечные структуры не могут регенерировать или регенерируют в минимальной степени. Поэтому ревакцинации у лиц, соматически тяжело перенесших первую дозу, что часто встречалось в начале пандемии, а также малосимптом-

ные на сегодня заражения COVID-19 или недифференцированные ОРВИ, приводя сами по себе к легким повреждениям, могут иметь накопительный эффект. С течением времени это приведет к более разрушительным последствиям для сердца, что с большой вероятностью будет проявляться именно нарушениями ритма. И если причины повреждения сердца находятся в плоскости иммунной реактивности, то неважно, насколько агрессивны будут новые штаммы коронавируса, так как для сенсибилизации достаточно небольшого количества частиц.

Врачи, работавшие с пациентами с острой и подострой стадиями инфекции SARS-CoV-2, часто регистрировали нарушения ритма сердца, которые купировались к моменту выписки без применения антиаритмических средств, но только при терапии системного воспаления, основу которого составляли ГК и генно-инженерные препараты. Однако основные механизмы сердечных аритмий во время и после COVID-19 до сих пор не определены [16]. Терапия *ex juvantibus*, особенно присущая ревматологической и аритмологической практике, требует более подробного изучения не только воспалительных механизмов НРС, но и свойств противовоспалительных средств. Учитывая то, что наша работа является пионерской в области изучения противовоспалительных препаратов у пациентов с постковидными НРС, мы можем привести в пример исследования из смежных областей.

Роль глюкокортикоидов для профилактики или купирования желудочковых нарушений ритма сердца при миокардите в крупных проспективных рандомизированных исследованиях не изучалась [1]. Метаанализ показал, что профилактическое применение кортикостероидов перед операцией на сердце снижает риск послеоперационной ФП с 35,1 до 25,1% ($p < 0,01$) [30]. Но исследования, касающиеся других форм ФП, демонстрируют проаритмический эффект ГК [1, 31]. Также следует учитывать, что при миокардите использование ГКС не влияет на выживаемость позитивно, только если мы не имеем дело с гигантоклеточным или эозинофильным миокардитом [32]. В отношении послеоперационной ФП показано, что кортикостероиды снижают частоту ее возникновения за счет ингибирования высвобождения цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) [1, 17]. Однако известные побочные эффекты, а также способность увеличивать отток калия, удлинять интервал QT и иммуносупрессия при использовании их на фоне инфекционных процессов не позволяют применять препараты на регулярной основе.

Другую картину демонстрирует колхицин, который переживает сегодня второе рождение. Его длительное применение даже у пациентов высокого риска не только имеет высокий профиль безопасности, но и дает клиническое преимущество направленного подавления воспаления в плане ингибирования прогрессирования атеросклероза. В исследовании LoDoCo2 (исследование низкой дозы колхицина, 2020 г, $n = 5522$) прием колхицина в течение около 29 мес. снижал риск сердечно-сосудистых событий на 31% у пациентов со стабильной коронарной болезнью [33], вероятно, за счет профилактических свойств относительно хронического воспаления. В ис-

следованиях COLCOT, где колхицин назначался пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, при медиане наблюдения 22,6 мес. наблюдалось более значительное снижение частоты первичной конечной точки в случае, если препарат был начат не позже 3-го дня после коронарного события, по сравнению с группами «4–7» и «> 8» дней, что характеризует его влияние на острый процесс [34]. Колхицин является хорошо изученным препаратом для лечения и профилактики перикардита в кардиологии, а в ревматологии — для терапии широкого спектра заболеваний с преобладанием в патогенезе аутовоспалительного механизма, таких как семейная средиземноморская лихорадка или обострение подагры, а также используется при целом ряде синдромов активации макрофагов, к которым относится и COVID-19 [35]. Несмотря на опасения, при последнем заболевании терапия колхицином показала достаточную степень безопасности, а также эффективность в отношении снижения госпитализации и смертности в группе амбулаторных пациентов, что многие авторы интерпретируют воздействием препарата не на вирус, а на профилактику аутоагрессии [35]. Его противовоспалительный эффект связан преимущественно с угнетением полимеризации инфламмасом NLRP3-мультимерных белковых комплексов, состоящих из микротрубочек, которые расщепляют каспазу-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18 до их активных форм. Нарушение регуляции передачи сигналов воспаления NLRP3 играет основную роль при таких разнообразных хронических состояниях, характеризующихся нейтрофильной воспалительной реакцией, как кистозный фиброз, ревматоидный артрит, полисерозит, сепсис, «цитокиновый шторм». Нейтрофилы составляют основную часть циркулирующих иммунных клеток и быстро рекрутируются в очаги инфекции и воспаления. Инфламмазома нейтрофилов или самих тканей индуцируется широким спектром веществ, включая различные бактериальные, вирусные и грибковые патогены или их токсины, экзогенные и эндогенные соединения, такие как АТФ, диоксид кремния, кристаллы холестерина и квасцы [36]. Принято считать, что все эти лиганды не связывают NLRP3 напрямую, но запускают стереотипный клеточный путь, который впоследствии активирует NLRP3, в том числе через отток калия, продукцию активных форм кислорода и мобилизацию кальция. Колхицин же ослабляет активацию гранулоцитов, адгезию клеток эндотелия и их миграцию в поврежденные ткани. Кроме того, микротрубочки играют важную роль в цитоскелетных и транспортных процессах внутри клетки, регулируют локализацию и взаимодействие адrenoцепторов и аденилатциклазы, модуляции фосфорилирования кальциевых каналов и, как следствие, — ответ предсердий на вегетативную стимуляцию. Соответственно, колхицин уменьшает реакцию на симпатическую активность при воспалительных процессах, что может снизить риск эктопии, вызванной перегрузкой кальцием [37]. Данные о желудочковых аритмиях в изученных нами исследованиях колхицина не представлены. Но существует целый пласт работ по изучению эффективности последнего в профилактике ФП после операции на сердце [1]. На-

пример, при приеме препарата за 3 дня до и в течение месяца после кардиохирургии у пациентов с исходно синусовым ритмом частота развития фибрилляции предсердий составила 12%, а в группе приема плацебо — 22% [38]. В более позднем исследовании с двойным слепым плацебо-контролируемым дизайном ($n = 360$) послеоперационная ФП возникла в группе колхицина в 33,9% случаев, в группе плацебо — в 41,7% и было показано, что у пациентов, переносивших препарат, профилактическая эффективность достигла достоверности и сопровождалась сокращением койко-дня и реабилитационного периода [37]. Коллеги из Бакулевского центра рандомизировано назначали колхицин за сутки до операции на открытом сердце и в течение 5 сут после и даже при таком кратковременном приеме получили достоверное снижение частоты послеоперационной ФП в группе лечения (18,6% из 240 человек) против 30,7% в группе контроля (ОШ 0,515; 95% ДИ 0,281–0,943; $p = 0,029$). При этом в положительную сторону отличалась также частота перикардального выпота на 1-е сутки и плеврального выпота на 5-е сутки [39]. Поэтому колхицин является хорошим кандидатом для случаев воспаления, подобных нашим, вызванных внешними факторами и имеющих признаки преобладания аутовоспалительного компонента.

Терапевтические свойства НПВП основаны на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и превращения арахидоновой кислоты в простагландины, тромбоксан и простаглицлины. Также стоит прокомментировать неоднородный эффект НПВП в описанных случаях. Как известно, при миокардите они не рекомендованы к использованию [32], а при перикардите являются терапией первой линии [40]. Проспективные исследования, описанные в обзоре, не продемонстрировали преимуществ применения НПВП при нарушениях ритма сердца. Напротив, в целом ряде работ с применением ингибиторов ЦОГ2 было отмечено повышение риска предсердных и желудочковых аритмий [1, 41]. Прием НПВП был связан с увеличением абсолютного риска хронической ФП на 44% в одном исследовании [31] и относительного риска ФП на 40–70% в другом [37]. При этом не стоит забывать также о данных об увеличении сердечно-сосудистого риска, связанного с ишемическими событиями и тромбозом, а также риска почечной недостаточности при приеме НПВП [43].

Неравноценность противовоспалительных препаратов для работы с пациентами, подобными нашим, демонстрируют также данные по применению гидроксихлорохина, который кроме часто регистрируемого проаритмического эффекта [44] для достижения начальных результатов в плане снижения иммунного воспаления требует приема не менее месяца.

Заключение

В дополнение к тому, что сегодня число людей, заразившихся SARS-CoV-2, опять нарастает, увеличивается и число пациентов, страдающих от симптомов пост-COVID-19. Сердечные аритмии являются одними из наиболее значимых проявлений этого состояния

и приводят к драматическому снижению качества жизни не только пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и ранее здоровых людей. Спектр НРС у пациентов, перенесших COVID-19, широк и разнообразен, вероятно, из-за различных патологических механизмов, которые требуют дальнейшего междисциплинарного изучения. Воспаление следует принимать во внимание как фактор, участвующий в развитии нарушений ритма сердца, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. Антиаритмический эффект противовоспалительных препаратов практически не был исследован и сегодня вызывает повышенный интерес. В зависимости от основного очага воспаления, лежащего в основе субстрата аритмии, будь то миокард, перикард или эндокард, а также стадии воспалительного процесса и фенотипа воспалительной реакции, вероятно, будет уместным пробовать различные схемы, что требует дополнительных исследований. Серия случаев из практики врачей, эмпирически пришедших к лечению нарушений ритма противовоспалительными препаратами, подкрепляется данными публикаций физиологов и клиницистов. Это демонстрирует патогенетически оправданные варианты для лечения подобных преходящих аритмий, особенно в случаях невозможности либо нежелания назначать амиодарон, или неэффективности традиционных антиаритмиков, или потери эффективности подобранной схемы при очередном заражении. Что касается хирургических методов терапии, то непостоянный характер аритмии, возникновение на фоне зафиксированного отека миокарда, а также второго очага эктопии у второй пациентки говорят в пользу того, что на сегодня целесообразнее воздержаться от интервенционного лечения. Манифестация нарушений ритма сердца при активном воспалительном синдроме, вероятный субэпикардальный очаг у первого пациента заставляют сомневаться в безопасности электрофизиологических методов. У третьей пациентки противовоспалительная терапия позволила оптимизировать гемодинамику и отсрочить проведение инвазивной процедуры. Возможно, у некоторых больных применение противовоспалительных препаратов «по требованию» на данном этапе нестойких изменений и сохраняющихся эпидемиологических рисков выглядит наиболее приемлемым.

Воспалительные клетки продуцируют медиаторы: матриксные металлопротеиназы (ММП), факторы роста, цитокины и активные формы кислорода (АФК), которые, в свою очередь, индуцируют изменения в ионных каналах, переносе кальция и коннектинах кардиомиоцитов, а также продукция фиброза миокардиальными фибробластами. Эти изменения могут увеличивать аномальный автоматизм, триггерную активность кардиомиоцитов, а также способствовать повторному входу, провоцируя аритмии (адаптировано из M. Granier и соавт. [1])

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Granier M., Massin F., Pasquie J.L. Pro- and anti-arrhythmic effects of anti-inflammatory drugs. Antinflamm Antiallergy Agents. *Med. Chem.* 2013;12(1):83–93. DOI: 10.2174/1871523011312010010
2. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011;91(1):265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
3. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
4. Сукмарова З., Мартыненко Т., Брыкля Е., Федорова Е. Перикардит как новый высокоспецифичный симптом SARS-CoV-2: исследование случай-контроль. Материалы конгресса «Радиология 2021». [Sukmarova Z., Martynenko T., Bryklya E., Fedorova E. Pericarditis as a new highly specific symptom of SARS-CoV-2: a case-control study. Materials of the Congress “Radiology 2021” (In Russian)].
5. Zhan Y., Yue H., Liang W., Wu Z. Effects of COVID-19 on arrhythmia. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(9):292. DOI: 10.3390/jcdd9090292
6. Coromilas E.J., Kochav S., Goldenthal I., Biviano A., Garan H., Goldbarg S., Kim J.H., Yeo I., Tracy C., Ayanian S. et al. Worldwide survey of COVID-19 Associated Arrhythmias. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2021;14:e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458
7. Cavigli L., Frascaro F., Turchini F., Mochi N., Sarto P., Bianchi S., Parri A., Carraro N., Valente S., Focardi M. et al. A prospective study on the consequences of SARS-CoV-2 infection on the heart of young adult competitive athletes: Implications for a safe return-to-play. *Int. J. Cardiol.* 2021;336:130–136. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.05.042
8. Muskantow D.R., Turagam M.K., Sartori S. et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19: incidence, predictors, outcomes, and comparison to influenza. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2021;7(9):1120–1130. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.02.009
9. Patone M., Mei X.W., Handunnetthi L., Dixon S., Zaccardi F., Shankar-Hari M., Watkinson P., Khunti K., Harnden A., Coupland C.A.C. et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2022;28:410–422. DOI: 10.1038/s41591-021-01630-0
10. Sangpornasuk N., Rungpradubwong V., Tokavanich N., Srisomwong S., Ananwattanasakul T., Teeravongsakul P., Kerr S.J., Suwanwalaikorn M., Jongnarangsin K., Chokesuwattanaskul R. Arrhythmias after SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with a Cardiac Implantable Electronic Device: A Multicenter Study. *Biomedicines.* 2022;10:2838. DOI: 10.3390/biomedicines10112838
11. Wang E.Y., Mao T., Klein J., Dai Y., Huck J.D., Jaycox J.R., Liu F., Zhou T., Israelow B., Wong P. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595:283–288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y
12. Blagova O., Varionchik N., Zaidenov V., Savina P., Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur. J. Immunol.* 2021;51:893–902. DOI: 10.1002/eji.202048930
13. Friedrichs K., Klinke A., Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol. Med.* 2011;17(10):556–63. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.05.007
14. Lazzarini P.E., Capecchi P.L., Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: Lessons from rheumatoid arthritis. *Eur. Heart J.* 2017;38:1717–1727. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw208
15. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Hicklen R.S., Ntanasis-Stathopoulos I., Kastritis E., Fotiou D., Stamatiopoulos K., Terpos E., Kotanidou A., Hagberg C.A. et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. *J. Infect.* 2021;83:1–16. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.004
16. Ryu K., Li L., Khrestian C.M., Matsumoto N., Sahadevan J., Ruehr M.L., Van Wagoner D.R., Efimov I.R., Waldo A.L. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(2):H1231–41. DOI: 10.1152/ajpheart.00607.2006
17. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Allestie M., Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159–74. DOI: 10.1093/europace/eur208
18. Махнырь Е.Ф., Голоухова Л.М., Головки Е.В. Нарушения ритма сердца у больных ревматоидным артритом как проявление ревматоидной болезни сердца. *Вестник РГМУ.* 2009;7:45–8. [Makhnir EF, Goloukhova LM, Golovko EV. Violations of a rhythm of heart at patients with rheumatoid arthritis as display of a rheumatoid heart trouble. *Bulletin of the Russian state medical university.* 2009;7:45–8. (In Russian)].
19. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. *Клиницист.* 2013;7(3–4):31–39. [Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N., Volkov A.V., Nasonov E.I. Silent myocardial ischemia and cardiac rhythm disturbances in women with rheumatoid arthritis. *The Clinician.* 2013;7(3–4):31–39. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-31-39
20. Peretto G., Sala S., Rizzo S., Palmisano A., Esposito A., De Cobelli F., Campochiaro C., De Luca G., Foppoli L., Dagna L., Thiene G., Basso C., Della Bella P. Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(9):1046–1057. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.036
21. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020;33(6):1007–14. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x
22. Disertori M., Rigoni M., Pace N., Casolo G., Mase M., Gonzini L., Lucci D., Nollo G., Ravelli F. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:1046–1055. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.033
23. Сукмарова З.Н., Саидова М.А., Овчинников Ю.В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(2):3021. [Sukmarova Z.N., Saidova M.A., Ovchinnikov Yu.V. Exudative pericarditis in the pathogenesis of cardiac arrhythmias in COVID-19: a series of clinical cases. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022;21(2):3021. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3021
24. Сукмарова З.Н., Овчинников Ю.В., Ларина О.М., Лепендин С.О., Афонина О.В., Громов А.И. Отрыв хорд митрального клапана у высококвалифицированных мужчин в ранние сроки после COVID-19. Серия клинических случаев. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2022;12(1):77–85. [Sukmarova Z.N., Ovchinnikov Yu.V., Larina O.M., Lependin S.O., Afonina O.V., Gromov A.I. Mitral valve chordae avulsion in highly trained men early after COVID-19. A clinical cases series. *Sports medicine: science and practice.* 2022;12(1):77–85. (In Russian)]. DOI: 10.47529/2223-2524.2022.1.2
25. Pagé P.L., Plumb V.J., Okumura K., Waldo A.L. A new animal model of atrial flutter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986;8(4):872–9. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80429-6.11
26. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., Jansen P.G., van Hardevelt F.W., de Beaumont E.M., Wildevuur C.R., Eijssman L., Trouwborst A., Hack C.E. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96(10):3542–8. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3542
27. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A., Tracy R.P., Van Wagoner D.R., Psaty B.M., Lauer M.S., Chung M.K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(24):3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.000103131.70301.4F
28. Myocardial Inflammation/Myocarditis After COVID-19 mRNA Booster Vaccination. C. Mueller. Oral presentation. URL: <https://esc365.escardio.org/presentation/25541412>.
29. Сукмарова З.Н., Овчинников Ю.В., Гудима Г.О., Ибрагимова Ф.М., Афонина О.В., Мачкалян К.Э. Усиление эхо-сигнала от перикарда у реципиентов вакцин против SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни.* 2021;19(4):43–50. [Sukmarova Z.N., Ovchinnikov Yu.V., Gudima G.O., Ibragimova F.M., Afonina O.V., Machkalyan K.E. Increased pericardial echogenicity in recipients of SARS-CoV-2 vaccines. *Infectious diseases.* 2021;19(4):43–50. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-43-50
30. Ho K.M., Tan J.A. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2009;119(14):1853–66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.848218

31. De Caterina R., Ruigómez A., Rodríguez L.A. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(16):1450–5. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.305
32. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D., Basso C., Birnie D.H., Brambatti M., Friedrich M.G., Klingel K., Lehtonen J., Moslehi J.J., Pedrotti P., Rimoldi O.E., Schultheiss H.P., Tschöpe C., Cooper L.T. Jr, Camici P.G. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(11):e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
33. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., Latchem D., Hoogslag P., Jerzewski A., Nierop P., Whelan A., Hendriks R., Swart H., Schaap J., Kuijper A.F.M., van Hesse M.W.J., Saklani P., Tan I., Thompson A.G., Morton A., Judkins C., Bax W.A., Dirksen M., Alings M., Hankey G.J., Budgeon C.A., Tijssen J.G.P., Cornel J.H., Thompson P.L.; LoDoCo2 Trial investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1838–1847. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
34. Bouabdallaoui N., Tardif J.C., Waters D.D., Pinto F.J., Maggioni A.P., Diaz R., Berry C., Koenig W., Lopez-Sendon J., Gamra H., Kiwan G.S., Blondeau L., Orfanos A., Ibrahim R., Grégoire J.C., Dubé M.P., Samuel M., Morel O., Lim P., Bertrand O.F., Kouz S., Guertin M.C., L'Allier P.L., Roubille F. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur. Heart J.* 2020;41(42):4092–4099. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659
35. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Терапия перикардита колхицином, антагонистами интерлейкина-1, иммуносупрессантами. *Клиническая медицина.* 2023;101(1):6–17. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Treatment of pericarditis with colchicine, interleukin-1 antagonists, immunosuppressants. *Clinical medicine.* 2023;101(1):6–17. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-6-17
36. Bakele M., Joos M., Burdi S., Allgaier N., Pöschel S., Fehrenbacher B., Schaller M., Marcos V., Kümmerle-Deschner J., Rieber N., Borregaard N., Yazdi A., Hector A., Hartl D. Localization and functionality of the inflammasome in neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2014;289(8):5320–9. DOI: 10.1074/jbc.M113.505636
37. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P., Pullara A., Adler Y., Barosi A., Caforio A.L., Cemin R., Chirillo F., Comoglio C., Cugola D., Cumetti D., Dyrda O., Ferrua S., Finkelstein Y., Flocco R., Gandino A., Hoit B., Innocente F., Maestroni S., Musumeci F., Oh J., Pergolini A., Polizzi V., Ristic A., Simon C., Spodick D.H., Tarzia V., Trimboli S., Valenti A., Belli R., Gaita F; COPPS-2 Investigators. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):1016–23. DOI: 10.1001/jama.2014.11026
38. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P., Rovere M.E., Gandino A., Cemin R., Ferrua S., Belli R., Maestroni S., Simon C., Zingarelli E., Barosi A., Sansone F., Patrini D., Vitali E., Trincherio R., Spodick D.H., Adler, Y. Investigators, C. Colchi cine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011;124(21):2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
39. Shvartz V., Le T., Enginiev S., Sokolskaya M., Ispiryanyan A., Shvartz E., Nudel D., Araslanova N., Petrosyan A., Donakanyan S., Chernov I., Bockeria L., Golukhova E. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS randomized clinical trial. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(10):363. DOI: 10.3390/jcdd9100363
40. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Лечение больных перикардитом противовоспалительными средствами. *Клиническая медицина.* 2022;100(11–12):509–519. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Treatment of pericarditis with anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine.* 2022;100(11–12):509–519. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-509-519
41. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006;296(13):1619–32. DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60015
42. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F., Rothman K.J., Sørensen H.T. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450. DOI: 10.1136/bmj.d3450
43. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R., Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332(7553):1302–8. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302
44. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J., Weinberg P., Kirkwood J., Muse A., DeHovitz J., Blog D.S., Hutton B., Holtgrave D.R., Zucker H.A. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;323(24):2493–2502. DOI: 10.1001/jama.2020.8630

Поступила 09.09.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Сукмарова Зульфия Наилевна — канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»
Zulfiya N. Sukmarova — Candidate of Medical Sciences, Researcher, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Зоткин Евгений Германович — д-р мед. наук, первый заместитель директора ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»
Evgeny G. Zotkin — Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

История медицины

© КРАЙНЮКОВ П.Е., АБАШИН В.Г., 2023

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Абашин В.Г.¹

РУССКИЕ ОФИЦЕРЫ И ВОЕННЫЕ ВРАЧИ В ПАРАГВАЙСКОЙ АРМИИ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), 117198, Москва, Россия

Представлены сведения об участии русских офицеров и военных врачей в Чакской войне 1932–1935 гг. между Парагваем и Боливией. Приведены биографические сведения военных врачей, эмигрировавших после Гражданской войны из России. Их заслугой было создание медицинской службы армии, обеспечившей победу Парагвая в войне.

Ключевые слова: гражданская война; эмиграция; Парагвай; Боливия; Чакская война; медицинская служба.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Абашин В.Г. Русские офицеры и военные врачи в парагвайской армии. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):675–678. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-675-678>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: avg-56@list.ru

Pavel E. Krynyukov^{1,2}, Victor G. Abashin¹

RUSSIAN OFFICERS AND MILITARY DOCTORS IN THE PARAGUAYAN ARMY

¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of the Russia, 107014, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, 117198, Moscow, Russia

The information about the participation of Russian officers and military doctors in the Chaka War of 1932–1935 between Paraguay and Bolivia is presented. The biographical information of military doctors who emigrated from Russia after the Civil War is given. Their merit was the creation of the medical service of the army, which ensured the victory of Paraguay in the war.

Keywords: Civil War; emigration; Paraguay; Bolivia; Chaka War; medical service.

For citation: Krynyukov P.E., Abashin V.G. Russian officers and military doctors in the Paraguayan Army. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):675–678. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-675-678>

For correspondence: Victor G. Abashin — e-mail: avg-56@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.01.2023 / Accepted 24.02.2023

Первая мировая война, революции 1917 г. и последующая Гражданская война привели к массовой эмиграции из России. Уезжали военные, интеллигенция, купечество и просто люди, не принявшие новый строй.

В числе покинувших Россию были гражданские и военные врачи. Основными направлениями эмиграции были Крым–Константинополь–Тунис и Владивосток–Китай–Филиппины, а далее — Болгария, Королевство Сербов–Хорватов–Словенцев, Корея и другие страны.

Русские офицеры и солдаты, инженеры и врачи были востребованы в разных частях света. Но в основном это были Африка и Южная Америка. Русские эмигранты строили дома и дороги, преподавали, служили в иностранных армиях (французский Иностранный легион, Отдельный русский отряд маршала Чжан Цзолия и др.). Так, примерно 70 русских военных оказались в армии Парагвая.

В этот период (в конце 1920-х гг.) обострился парагвайско-боливийский конфликт, связанный с терри-

ториальными и коммерческими спорами. Фактически спор шел между «Shell Oil» (Британия) и «Standard Oil» (США) за предполагаемые месторождения нефти в провинции Чако. Назревала большая война.

Но на этот период времени Парагвай имел лишь небольшой вооруженный отряд численностью всего в несколько тысяч человек (до 2600 солдат и офицеров), не способный вести масштабные боевые действия.

Русские офицеры-эмигранты встали на сторону Парагвая.

Возможно, причину этого решения объяснил капитан 1-го ранга ВМФ России (капитан 2-го ранга, начальник отдела личного состава флота Парагвая) князь Язон Константинович Туманов (Туманишвили; 02.10.1883–22.10.1955, Асунсьон): «...Парагвай — одна из немногих, если не единственная страна под луной, где нет и не было "русских беженцев". Здесь были и есть русские, как были и есть французы, немцы и англичане. Эта маленькая и бедная страна нас приняла с самого же начала так, как

она принимает представителей любой страны и никогда не отводила нам свои задворки, хотя за нашей спиной не стояли ни консулы, ни полномочные министры и посланники» [1].

Вероятно, причиной стало и то, что на стороне Боливии воевали германские офицеры. Командующим боливийской армией был кайзеровский генерал Ханс Кундт (Hans Kundt), воевавший в Первую мировую войну на Восточном фронте. В руководстве боливийской армии было около 120 германских офицеров. В их числе соратник Гитлера и будущий лидер штурмовых отрядов (СА) Эрнст Рем. Танковыми частями руководил нацист Ахим фон Крис.

В парагвайской армии служили 43 русских офицера, в том числе два генерала: Иван Тимофеевич Беляев, который был начальником генерального штаба армии Парагвая, и Николай Францевич Эрн [2].



Генерал И.Т. Беляев, русский офицер и национальный герой Парагвая

Juan Belaieff, Russian officer and a national hero in Paraguay

В короткий срок русским офицерам, практически «с нуля», удалось создать боеспособную парагвайскую армию. Сказались вековые традиции русской военной школы, отличная базовая подготовка русских офицеров, боевой опыт Первой мировой и Гражданской войны.

Русские офицеры командовали полками и отдельными батальонами парагвайской армии (7 из 28 войсковых подразделений). Русские военные моряки подготовили экипажи канонерских лодок «Эль Треумфо» и «Адольфо Рикельмо» для защиты центральных позиций на реке Парагвай, правого притока реки Парана. Капитан Сергей Сергеевич Щетинин¹ создал военную авиацию Парагвая, которая успешно уничтожала вражеские самолеты.

Офицеры русского генштаба, военные топографы и инженеры обучили парагвайцев современной тактике, фортификационному делу, военному строительству.

Вооруженный конфликт между Парагваем и Боливией (или Чакская война 1932–1935 гг.) начался 15.06.1932 г. (см. карту на 4-й стр. обложки)

Формальным поводом к войне стал т.н. «куръез филателиста» — правительство Парагвая выпустило почтовую марку с картой страны, на которой спорная область Чако была отмечена как парагвайская (см. 4-ю стр. обложки).

Эта война стала как бы продолжением Первой мировой войны на американском континенте.

Значительный вклад в создание боеспособной парагвайской армии внесли русские военные врачи.

Они организовали санитарную и ветеринарную службы. В ряде публикаций приводятся их фамилии: «Врачебная часть: 36) Доктор Вейс. 37) Садов-Ретивов. 38) Тимченко. 39) Грамматчиков. 40) Гайдуков. 41) Горкин, работал на одной из двух речных канонерок. 42) Женщина-врач Попова. Ветеринарная часть: 43) Буткевич...» [2].

Медицинскую службу парагвайской армии создал и фактически руководил ею А.Ю. Вейс.

Вейс Артур-Игганн-Эдвальд Юльевич (Федорович), 30.12.1869 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. На 1901 г. — младший врач лейб-гвардии Литовского полка, Варшава. На 1906 г. — надворный советник. Делопроизводитель из врачей областного правления войска Донского (с 07.09.1911 г.), Новочеркасск. На 1910 г. — коллежский советник. Делопроизводитель врачебного отделения, Новочеркасск. На 1916 г. — действительный статский советник. Старший делопроизводитель врачебного отделения, Новочеркасск. Награды: ордена Св. Станислава 2-й ст. (1909); Св. Анны 2-й ст. (1911) [4, 5].

«Тайный советник, начальник санитарной части Кавказского военного округа. В Добровольческой армии и ВСЮР; с 1 окт. 1918 заведующий отдельным делопроизводством по санитарной части военного и морского отдела, с 4 янв. 1919 начальник санитарной части ВСЮР, весной 1919 врач Крымско-Азовского корпуса, на 15–29 окт. 1919 — начало 1920 начальник санчасти войск Новороссийской области. В эмиграции в Парагвае, 1936 — генерал медслужбы парагвайской армии. Ум. 13 дек. 1939 в Асунсьоне». Информация о смерти представлена в газете «Последние новости». Париж, 1940, 26 февр., № 6909» [6].

По некоторым данным, после эвакуации из Крыма А.Ю. Вейс переехал в Болгарию. В 1921 г. он был избран товарищем (заместителем) председателя Союза русских врачей в Болгарии.

Благодаря А.Ю. Вейсу было организовано медицинское снабжение армии: «...За время войны медикаментов и перевязочного материала для парагвайской армии было закуплено столько, сколько по нашим нормам [Русской армии] причиталось бы на 10 примерно корпусов» [2].

Майор медицинской службы парагвайской армии в период Чакской войны Константин Сергеевич Грамматчиков, 13.11.1890 г.р., Санкт-Петербург. Выпускник Рижского реального училища императора Петра Великого (1909). Изучал химию в Рижском политехническом институте (1909–1910), затем перевелся в Императорскую военно-медицинскую академию (ИВМА). Звание лекаря получил в 1914 г. С началом войны призван на службу в качестве лекаря в лейб-гвардии 3-й стрелковый полк. Был контужен (15.07.1916). В эмиграции в Парагвае [4].

Майор медицинской службы парагвайской армии Гайдуков Александр Иосифович, 1876 г.р. Звание лекаря получил в 1907 г. На 1916 г. — надворный советник. Младший врач 145-го пехотного полка, Петроград. «Статский советник, врач. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма. Галлиполиец. Осенью 1925 в составе госпиталя 1-го армейского корпуса в Болгарии. В эми-

¹ Щетинин С.С. — русский авиатор, организатор авиазавода и авиашкол, инициатор выпуска первых гидропланов (М-5 конструкции Д.П. Григоровича, май 1915 г.).

грации в Парагвае, 1936 — майор медслужбы парагвайской армии» [4, 6].

Ретивов Митрофан Иванович, 1968 (1869) г.р., станица Кобылянская 2-го Донского округа области войска Донского. Звание лекаря получил в 1893 г. Выпускник медицинского факультета Московского университета. На 1916 г. — коллежский советник. Заводской врач, Щербинский рудник, Бахмут, Екатеринославская губ. «Врач, директор госпиталя в Харькове. Во ВСЮР с лета 1919; в Русской армии в госпитале л.-гв. Казачьего полка до эвакуации Крыма. Эвакуирован на миноносце "Шарброк"». «Шесть лет служил "околийским" ["okoliyskim"; земским] врачом в Болгарии, три года работал в Брюсселе (Бельгия)». В эмиграции в Парагвае. Врач Красного Креста. «...В 1932–1936 майор медслужбы парагвайской армии. Ум. 19 мар. 1961 в Олегарно в Андраде (Аргентина)» [3, 4].

«Ретивов Митрофан Иванович (1869 — 19 марта 1961, Олегарно-Андрада, Аргентина)... Скончался на 92-м году жизни». «Посев». Франкфурт-на-Майне, 1961; 29(92) [6].

Тимченко Евгений Яковлевич, 1886 г.р., Таганрог — 1960-е гг., Парагвай. Звание лекаря получил в 1911 г. На 1914–1916 г. — младший ординатор военного лазарета, Кушка. В Добровольческой армии. В эмиграции в Болгарии. Член Союза русских врачей: «...В эмиграции. ...С 1925 г. работал в Аргентине, с 1926 г. — военный врач в Парагвае. ...К 1936 — генерал медслужбы в парагвайской армии» [3, 4].

Биографические данные ряда врачей ограничены.

«Садов Владимир Александрович (Садов-Ретивов). Врач. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма. Галлиполиец. На 18 дек. 1920 в управлении 5-го артиллерийского дивизиона. В эмиграции к 1936 — старший лейтенант медицинской службы в парагвайской армии» [3].

«Садова Варвара Николаевна. Врач госпиталя. В эмиграции; к 1936 — старший лейтенант медицинской службы в парагвайской армии. Ум. 28 мар. 1970 в колонии [городке] "Капитан Миранда" (Парагвай)» [3].

«Горкин. Военный врач. В эмиграции 1936 в парагвайской армии» [3].

Как ветеринарный врач упоминается «Буткевич»: «Буткевич (Буткерек). Военно-ветеринарный врач. В эмиграции в Парагвае, 1936 — лейтенант медслужбы парагвайской армии» [3]. Наиболее вероятно (на 1916 г. — 1 фамилия): Буткевич Иосиф Станиславович, 1882 г.р. Звание ветеринарного врача получил в 1908 г. Городовой ветеринарный врач, г. Рига [4].

В 1933 г., в разгар Чакской войны, в Парагвай приезжает И.Х. Дзирне.

Дзирне Иоганнес-Карл-Христиан Христианович (11.01.1861, Тарту, Лифляндская губ. — 1938, Ливан). Звание лекаря получил в 1888 г. Выпускник Дерптского университета. На 1916 г. — доктор медицины. Статский советник. Профессор университета, г. Москва. Главный врач плавучего госпиталя «Царица» Российского общества Красного Креста. Участник Русско-японской войны 1904–1905 гг. С 1906 г. — в Московском универ-

ситете. Участник Первой мировой войны. Главный врач армейских госпиталей в Польше. После эмиграции из Крыма: Константинополь, Варна, София, Берлин, Каунас, Париж. В 1923 г. И.Х. Дзирне переезжает в Эфиопию на должность лейб-медика императрицы Заудиту и наследника — Раса Тафари Маконнена. Позднее — лейб-медик Реза-шаха Пехлеви в Багдаде [4].

В 1938 г. И.Х. Дзирне получает назначение на должность генерального почетного консула Парагвая на Ближнем Востоке (с резиденцией в Бейруте).

В ходе ряда боевых операций молодая армия Парагвая нанесла сокрушительное поражение боливийской армии. Так, в боях за город Нанава (т.н. «Верден Чако») 04–06.07.1933 г. Боливия потеряла около 2000 солдат, тогда как Парагвайская армия — 249.

В битве у Кампо-Виа (04–11.12.1933 г.) в окружение попали две боливийские дивизии. В итоге 10 000 человек было убито и взято в плен.

В 1935 г. Боливия, у которой практически не осталось войск, обратилась в Лигу наций с просьбой о посредничестве в заключении перемирия. 11.06.1935 г. было подписано соглашение о прекращении огня.

Победа во многом была обеспечена участием русских офицеров в подготовке и руководстве армией Парагвая.

По итогам войны потери сторон убитыми составили 40 000 солдат у Парагвая и 89 000 — у Боливии. При этом в плену у парагвайцев оказалась практически вся боливийская армия — более 300 000 человек. За время войны погибло 6 русских офицеров, многие были ранены.

На центральном кладбище Асунсьона «Реколета» похоронены есаул Василий Федорович Орефьев-Серебряков, ротмистр Борис Павлович Касьянов, прапорщик Николай Иосифович Гольдшмидт, гусар Виктор Валентинович Корнилович, ротмистр Сергей Сергеевич Салазкин, казачий хорунжий Василий Павлович Малютин. В столице Парагвая Асунсьоне их именами названо пять улиц, а в Свято-Покровском храме (церковь Покрова Пресвятой Богородицы Южно-Американской епархии Русской православной церкви за границей) в их память установлены памятные доски.

Конфликт между странами был окончательно урегулирован только через 75 лет.

27.04.2009 г. президент Парагвая Фернандо Луго и президент Боливии Эво Моралес при посредничестве президента Аргентины Кристины Киришнер подписали договор, устанавливающий границу между странами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не находится на рас-



Иоганнес-Карл-Христиан Христианович Дзирне
John Dzirne

смотрении в другом издании и не была ранее опубликована. Вклад авторов (в концепцию и план исследования, в сбор данных, в анализ данных и выводы, в подготовку рукописи) равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туманов Я. Как русский морской офицер помогал Парагваю воевать с Бразилией. *Морские записки*. Нью-Йорк, 1953;11(3). [Tumanov Ya. How a Russian naval officer helped Paraguay fight with Bolivia. *Sea notes*. New York, 1953;11(3). (In Russian)].
2. Стогов Н.Н. Парагвай и русские офицеры. *Часовой*. 1936;174. [Stogov N.N. Paraguay and Russian officers. *Hourly*. 1936;174. (In Russian)].
3. Волков С.В. Энциклопедия Гражданской войны. Белое движение. СПб. Издательский Дом «Нева»; М. Издательство «Олма-Пресс». 2002:672. [Volkov S.V. Encyclopedia of the Civil War. White movement. St. Petersburg Publishing House "Neva"; Moscow: Publishing house "Olma-Press". 2002:672. (In Russian)].
4. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916:1230. [Russian medical list published by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for

1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916:1230. (In Russian)].

5. Список гражданским чинам Военного ведомства первых шести классов по старшинству. Составлен по 1-е января 1913 года. Санкт-Петербург. Военная типография (в здании Главного штаба). 1913. XXXIX. [List of civilian ranks of the Military Department of the first six classes by seniority. Compiled on January 1, 1913. Saint Petersburg. Military printing house (in the General Staff building). 1913. XXXIX. (In Russian)].
6. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская государственная библиотека. Отд. литературы русского зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [Unforgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Dept. Russian literature abroad; comp. V.N. Dudes. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].

Поступила 10.01.2023 / Принята в печать 24.02.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, д-р военных наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Pavel E. Krynyukov — Doctor of Medical Sciences, Doctor of Military Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Hospital Surgery with a Course of Pediatric Surgery at the RUDN University, Head, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka
Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of the Advisory Department, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Симоненко В.Б.¹, Сацукевич В.Н.², Абашин В.Г.²

ВРАЧ, УЧИТЕЛЬ И УЧЕНЫЙ (к 100-летию Виктора Павловича Баскакова)

¹ФГБВОУ ВО Филиал военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, Минобороны России, 107392, Москва, Россия

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

Статья посвящена 100-летию со дня рождения профессора В.П. Баскакова – заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В статье представлена краткая биография профессора В.П. Баскакова и воспоминания его учеников и коллег.

Ключевые слова: Баскаков В.П.; акушерство и гинекология; Военно-медицинская академия; пенициллин; эндометриодная болезнь.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Сацукевич В.Н., Абашин В.Г. Врач, учитель и ученый (к 100-летию Виктора Павловича Баскакова). *Клиническая медицина*. 2023;101(12):679–681. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-679-681>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: avg-56@list.ru

Vladimir B. Simonenko¹, Vladimir N. Satsukevich², Victor G. Abashin²

DOCTOR, TEACHER AND SCIENTIST
(on the 100th anniversary of Viktor Pavlovich Baskakov)

¹Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov in Moscow. 107392, Moscow, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defence of the Russian Federation, 107014, Moscow, Russia

The article is dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor V.P. Baskakov, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. The article presents a brief biography of Professor V.P. Baskakov and the memoirs of his students and colleagues.

Keywords: Baskakov V.P.; obstetrics and gynecology; Military Medical Academy; penicillin; endometrioid disease.

For citation: Simonenko V.B., Satsukevich V.N., Abashin V.G. Doctor, teacher and scientist (on the 100th anniversary of Viktor Pavlovich Baskakov). *Klinicheskaya masitsina*. 2023;101(12):679–681. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-679-681>

For correspondence: Victor G. Abashin — e-mail: avg-56@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.01.2023 / Accepted 26.09.2023



Капитан медицинской службы В.П. Баскаков
Captain of the Medical Service V.P. Baskakov

ней в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

После окончания академии в 1946 г. был назначен адъюнктом кафедры акушерства и гинекологии. В 1950 г. защитил кандидатскую диссертацию и был оставлен на кафедре младшим преподавателем. В 1954 г. был назначен преподавателем.

Виктор Павлович Баскаков родился 28.11.1923 г. в г. Пугачеве Саратовской области. В 1941 г. он поступил в Куйбышевскую военно-медицинскую академию. После ее расформирования в 1942 г. был переведен для обучения в Военно-медицинскую академию в Ленинград.

Участник Великой Отечественной войны. Награжден орденом Красной Звезды и медалями, в т.ч. медалью «За боевые заслуги» и медалью «За победу над Германией».

После демобилизации в 1956 г. (год демобилизации военных сотрудников кафедры) продолжил работу ассистентом.

В 1958 г. он был назначен на должность доцента, а в 1970 г. получил звание профессора.

Его непосредственными учителями на кафедре были профессор К.М. Фигурнов, Р.Р. Макаров, Г.И. Довженко и доцент В.А. Струков.

В 1974 г. В.П. Баскаков возглавил кафедру акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Но через 10 лет он был вынужден оставить кафедру и продолжить работу в клинической больнице им. Л.Г. Соколова (ЦМСЧ-122).

Сухие строки официальной биографии очень мало говорят о Викторе Павловиче как об Учителе, Учене и Человеке.

Авторам этой юбилейной статьи повезло лично знать Виктора Павловича, учиться у него и многие годы работать с ним.

Как ученый, В.П. Баскаков всегда был «на острие» современной науки. Он великолепно анализировал данные периодических источников, выявляя главное и перспек-



Подполковник медицинской службы В.П. Баскаков
Lieutenant Colonel of the Medical Service V.P. Baskakov

тивное. Его кандидатская диссертация, защищенная в 1950 г., была посвящена применению пенициллина — «К вопросу о методике применения пенициллина в акушерско-гинекологической практике».

При этом следует отметить, что производство пенициллина в СССР (в промышленных масштабах) на полузаводской установке Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института было организовано в 1947 г.

Первые партии препарата были использованы Виктором Павловичем в клинической практике.

Одним из главных направлений своей научной деятельности, эндометриозной болезнью («эндометриозом»), Виктор Павлович начал заниматься тогда, когда об этом заболевании в СССР практически никто и ничего не знал. Оно считалось настолько редким заболеванием, что одним из первых вопросов при утверждении темы было: «А где вы найдете таких больных?». По мнению многих врачей, эта патология не требовала целенаправленного изучения.

Он первым в стране начал изучение этиологии этого заболевания, описал особенности клинических проявлений в разных возрастных группах и при различной локализации генитального и экстрагенитального эндометриоза. В 1966 г. в свет выходит его монография «Эндометриозы», ставшая для многих и открытием, и первым учебником по этому направлению.

В 1968 г. по монографии «Эндометриозы» Виктору Павловичу была присвоена ученая степень доктора медицинских наук. В последующем признанный специалист в вопросах диагностики, терапии и реабилитации больных эндометриозной болезнью В.П. Баскаков стал руководителем городского центра по данной патологии.

Он также впервые показал связь этого заболевания с терапевтическими, неврологическими и даже психическими заболеваниями у женщин.

Интересна формулировка начальника кафедры Всеволода Андреевича Струкова в рапорте на представление Виктора Павловича к званию профессора: «Является автором 34 научных работ...». В сравнении с современными библиографиями некоторых профессоров этот список кажется очень скромным. Однако при этом впечатляет широта научных интересов Виктора Павловича. Он занимался изучением влияния ионизирующих излучений на течение беременности и состояние потомства, роли санаторно-курортных факторов (радоновых вод) при реабилитации гинекологических больных, методов диагностики и лечения сепсиса, перитонита, кровотечений и острой почечной недостаточности в акушерско-гинекологической практике.

В.П. Баскаков был искусным оператором. Имея опыт полостного хирурга и долгое время работая консультантом в клинике Военно-полевой хирургии ВМА им. С.М. Кирова, он самостоятельно мог работать не только на органах малого таза, но и на смежных органах (толстой и тонкой кишке, мочеточниках, мочевом пузыре).

Его отличали нестандартный и смелый подход при выполнении хирургических вмешательств (особенно при распространенных формах эндометриоза), бережная и тщательная работа с тканями и органами.

Особенностью операций Виктора Павловича при экстрагенитальном эндометриозе была «мозаичность». Выраженный спаечный процесс заставлял в ходе операции менять тактику, переходить из одной зоны в другую, а затем снова возвращаться или искать подходы к очагу эндометриоза с третьей стороны, по миллиметрам освобождая его от спаек.

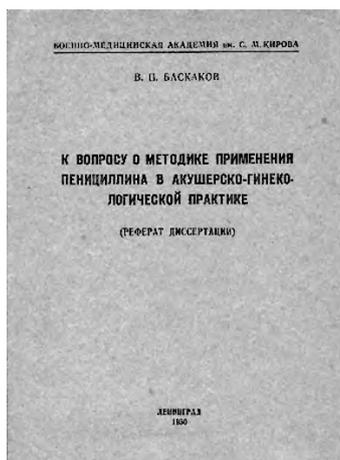
Виктор Павлович всегда стремился не только к выполнению органосохраняющих операций, но и к максимальному сохранению функций оперируемых органов. Превыше всего он ставил интересы больных, весьма тщательно взвешивал все показания к операции и красиво, с большим искусством и умением их проводил.

Длительные операции Виктора Павловича (они иногда длились до 8 часов!) заканчивались записью подробного протокола. Его писал «младший» ассистент (как правило, клинический ординатор) под диктовку профессора. Это была великолепная школа как по специальности (методика описания этапов операции, формулировка диагноза и т.д.), так и по русскому языку.

Следует сказать, что Виктор Павлович был известен как знаток русского языка и ценитель русской литера-



Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии профессор В.П. Баскаков. 1983 г.
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Professor V.P. Baskakov. 1983





1983 г. Виктор Павлович на операции. Ассистент — клинический ординатор кафедры, капитан медицинской службы В.Г. Абашиин

1983. V.P. Baskakov during surgery. Assistant — Resident Medical Practitioner of the Department, Captain of Medical Service V.G. Abashin



Виктор Павлович на лекции слушателям III факультета
V.P. Baskakov delivering a lecture to students of the Faculty III

туры (его мама была учителем по этим предметам). Это проявлялось и в его требованиях к сотрудникам — знать и применять правила русского языка. Пожалуй, это было единственное, что раздражало Виктора Павловича. Он всегда говорил — «Ленинград», а не «город Ленинград», считая последнее тавтологией.

После официальной части написания протокола наступала неофициальная часть. В кабинете профессора накрывался стол, к которому приглашалась вся хирургическая бригада (ассистенты, анестезиологи, операционные сестры и сестры-анестезистки). Обсуждался ход операции, ее особенности, способы улучшения элементов оперирования в будущем.

В.П. Баскаков был очень добрым и отзывчивым человеком, чутко понимал коллег, принимал близко к сердцу возникавшие в их работе и личной жизни сложности. К ошибкам в работе он относился строго, взыскательно,

но столь объективно, что его принципиальность и замечания не оставляли следа обиды. Это особенно проявлялось при «разборе полетов» на заседаниях городской лечебно-контрольной комиссии, где он многие годы выступал экспертом.

Никто не видел Виктора Павловича кричащим. Даже будучи раздраженным, он больше молчал...

В повседневной клинической работе В.П. Баскаков служил примером добросовестного, вдумчивого и любовного отношения к делу. Он никогда не отказывал в помощи и консультации. При ведении больной можно было в любой момент попросить его помощи в постановке диагноза и назначении лечения. Он был не только учителем, но и другом своих учеников и сотрудников, которые отвечали ему самой искренней привязанностью и любовью.

Профессор Виктор Павлович Баскаков был талантливым преподавателем и блестящим лектором, увлекавшим слушателей энтузиазмом, образным языком, жизненными примерами.

Его лекции отличались большой доступностью, простотой, ясностью и всегда привлекали широкую аудиторию врачей. Одну и ту же лекцию по теме «Эндометриоз» он читал по-разному, в зависимости от аудитории (хирургам, урологам, терапевтам, руководителям учреждений и др.), выделяя наиболее важные для слушателей вопросы.

В течение многих лет В.П. Баскаков являлся членом президиума Ленинградского акушерско-гинекологического общества, членом диссертационных ученых советов, членом редколлегии «Журнала акушерства и женских болезней».

Виктор Павлович Баскаков скоропостижно скончался 11.11.2001 г.

Он был похоронен на «Академической площадке» Богословского кладбища в Ленинграде.

Поступила 10.01.2023 / Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about authors

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корр РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в Москве
Vladimir B. Simonenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Professor of the Department of Emergency Medical Care, Moscow Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Сацукевич Владимир Николаевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка

Vladimir N. Satsukevich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of the Advisory Department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Абашиин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка

Viktor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of the Advisory Department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Юбилей

ВЛАДИМИР ИВАНОВИЧ СТЕКЛОВ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

VLADIMIR IVANOVICH STEKLOV (ON HIS 60TH BIRTHDAY)



2 декабря 2023 г. исполнилось 60 лет члену редакционной коллегии журнала «Клиническая медицина», главному аритмологу Министерства обороны, заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, доценту, полковнику медицинской службы запаса, заведующему отделением интервенционного лечения аритмий и электрокардиостимуляции ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны РФ Владимиру Ивановичу Стеклову.

Владимир Иванович родился в селе Ямашево Канашского района Чувашской АССР. В 1982 г. призван на действительную военную службу. В 1989 г. закончил факультет подготовки врачей для ВМФ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После окончания академии проходил военную службу в должности начальника медицинской службы 3-й флотилии атомных подводных лодок Краснознаменного Северного флота. В 1995 г. закончил клиническую ординатуру при кафедре общей терапии № 1 Военно-медицинской академии по специальности «терапия».

С 1995 г. по 2005 г. В.И. Стеклов проходил военную службу в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко в должности ординатора отделения реанимации и интенсивной терапии кардиологического центра, старшего ординатора кардиологического отделения. В 2003 г. назначен на должность начальника отделения интервенционного лечения тахиаритмий, впервые созданного в Министерстве обороны структурного подразделения по лечению сложных нарушений сердечного ритма и проводимости.

В 2005 г. назначен на должность начальника кардиологического отделения для лечения больных с инфарктом миокарда с палатами реанимации и интенсивной

терапии 2-го ЦВКГ им. П.В. Мандрыка. В 2009 г. во 2-м ЦВКГ им. П.В. Мандрыка создан центр сердечно-сосудистой хирургии, где Владимир Иванович возглавил отделение хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма и проводимости, которым заведует и после завершения военной службы. С 2009 г. является главным аритмологом МО РФ.

В.И. Стекловым внедрены в клиническую практику высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных с нарушениями сердечного ритма, рефрактерной сердечной недостаточностью и высоким риском внезапной сердечной смерти. Им разработаны современные подходы к военно-врачебной экспертизе у больных после успешной катетерной абляции по поводу сложных нарушений сердечного ритма.

На счету Владимира Ивановича Стеклова тысячи успешных интервенционных вмешательств по поводу различных аритмий. Владимир Иванович — общепризнанный авторитет в области интервенционной аритмологии. Его отличает целеустремленный и в то же время взвешенный и прагматичный подход к ведению пациента.

Владимир Иванович активно занимается преподавательской, научной и общественной деятельностью. В течение многих лет он является преподавателем кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В.И. Стеклов — автор и соавтор 115 научных работ, 3 учебных пособий и 3 монографий. Так же он является членом редколлегии журналов «Клиническая медицина», «Госпитальная медицина: наука и практика» и членом Российского кардиологического и аритмологического общества, Межрегиональной общественной организации «Товарищество офицеров "Сыны Отечества"».

Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени в ведомственными медалями Министерства обороны и Федеральной службы исполнения наказаний.

Руководство Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, редакционная коллегия журнала «Клиническая медицина», коллеги и благодарные пациенты сердечно поздравляют Владимира Ивановича с юбилеем, благодарят его за самоотверженный труд, помощь и заботу о здоровье, желают ему счастья, благополучия и новых профессиональных успехов.

Указатель

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2023 г.

INDEX OF ARTICLES PUBLISHED IN 2023

Обзоры и лекции

- Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А.* Патофизиологическая роль дисбиоза кишечника при сахарном диабете 2-го типа и антидиабетический потенциал пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты 4–5:188–193
- Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А.* Эпигенетические сигналы при сердечной недостаточности: новые возможности для ранней диагностики и эффективной терапии 7–8:353–360
- Алиев С.А., Алиев Э.С.* Гангрена Фурнье — мультидисциплинарная проблема гнойно-септической хирургии 7–8:368–375
- Аннаев М.С., Гельцер Б.И., Стегний К.В., Гончарук Р.А., Морозова А.М., Маслянецев Е.В.* Первичный гиперальдостеронизм: выбор в пользу органосохраняющих операций 11:525–530
- Бокарев И.Н., Мельников А.П., Бурых С.И.* Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, и его клиническое значение 11:521–524
- Варданян Я.Т.* Кардиоваскулярные эффекты психотропных препаратов 9–10:467–473
- Васильцева О.Я., Уранов А.Е., Едемский А.Г., Кливер Е.Н., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Романов А.Б., Чернявский А.М.* Лечение пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией 7–8:361–367
- Гайсина Г.О., Лучникова Ю.А., Хрущева А.В., Руфуллаева Л.Х., Тагирова Р.Р., Мамедли С.Э., Ляшок М.Ю., Смородова С.Ю., Борискина П.А., Ватулин Д.А., Лазаренко А.С., Магафурова В.А., Косинская Н.Е.* Роль повреждения и репарации ДНК при хронических заболеваниях глаз 9–10:474–482
- Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е.* Современные рекомендации по диагностике саркопении 4–5:198–207
- Зайцев А.А.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — клинические рекомендации 12:601–606
- Зайцев А.А.* Неантимикробная терапия внебольничной пневмонии 11:531–537
- Захаров И.С., Колпинский Г.И., Бескровный С.В.* Постменопаузальный остеопороз — междисциплинарная проблема современной медицины 12:607–612
- Захаров И.С., Шмидт А.А., Пронский И.А., Бескровный С.В., Абашии В.Г.* Гормональная контрацепция и рак шейки матки: имеется ли какая-то связь? 4–5:194–197
- Захарьян Е.А., Черный Е.В.* Отношение пациента к болезни как предиктор ее течения и исхода 11:538–548
- Змитрукевич А.С., Мамедова А.Е.* Артериальная гипертензия при COVID-19. 1:26–31
- Киденко В.А., Метова М.М., Габриелян Е.Ю., Трусов Ю.А., Мелихова А.Д., Муслимова Е.П., Седьмова Я.В., Хабидулина К.Р., Маликова Е.В., Валиуллина Л.А., Багаутдинова Д.Д., Петракова А.В., Терехина К.С.* Наночастицы для адресной доставки лекарственных средств в современной кардиологии 9–10:454–466
- Лепендин С.О., Паценко М.Б., Сурыгина С.Е., Морозова Н.В., Стеклов В.И.* Особенности диагностики и лечения впервые диагностированной фибрилляции предсердий 11:549–555
- Милюков В.Е., Брюханов В.А., Нгуен К.К.* Анатомические факторы внутрисердечного тромбообразования в патогенезе кардиоэмболического инсульта 9–10:441–448
- Михеева Ю.В., Куртасов Д.С., Кислый Н.Д., Колединский А.Г.* Особенности дистального лучевого доступа при выполнении эндоваскулярных вмешательств 2–3:111–115
- Нагибина М.В., Смирнов Н.А., Бессараб Т.П., Мартынова Н.Н., Мазус А.И., Краснова С.В., Тишкевич О.А., Туланова Б.М.* Анализ течения и исходов COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным инфекционного стационара города Москвы. 2–3:93–100
- Нагорнова З.М., Селезнев А.В., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В., Булах И.А., Амашова У.Л.* Алкогольная интоксикация и орган зрения. 2–3:101–110
- Нечаев Д.Н., Миролюбов А.А., Милоголова Д.С., Попруга К.Э., Титова А.Г., Ломов А.Н.* Промышленные поллютанты и эпигенетические факторы, ассоциированные с кардиомиопатиями. 1:18–25
- Николаева А.В., Дударев М.В., Пименов Л.Т., Резник Е.В.* Современные достижения и проблемы в терапии первичного гипотиреоза 12:63–622
- Овчинников Ю.В., Паценко М.Б., Гуляев Н.И., Лебедев М.А.* Изменения системы свертывания крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 4–5:181–187
- Сапроненкова О.А., Широков Е.А.* Постковидные нейрокогнитивные расстройства 6:265–274
- Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л.* Терапия перикардита колхицином, антагонистами интерлейкина-1, иммуносупрессантами 1:6–17
- Цхай В.Б., Шестерня П.А.* Синдром Бехчета и беременность 9–10:449–453

Оригинальные исследования

- Верещагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К.* Особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации 4–5:216–222
- Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Язык Г.А.* Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой 1:41–49
- Гуляев Н.И., Адамов А.А., Ахметшин И.М., Прохорчик А.А., Бакшеев В.И.* Динамическая оценка фильтрационной функции почек и показателей мышечной массы у пациентов с саркопенией и хронической сердечной недостаточностью 6:286–292

- Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кислый Н.Д., Гимадиев Р.Р., Стрельников А.А. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности 7–8:387–394
- Демьяненко А.В., Варавин Н.А. Организация системы оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в ЦВКГ им. П.В. Мандрыка 2–3:131–136
- Добродеева Л.К., Самодова А.В., Балашова С.Н., Пашиинская К.О. Особенности взаимосвязи регуляции гемодинамики и активности иммунных реакций у здоровых и больных ишемической болезнью сердца, проживающих на европейском севере и в Арктике РФ 2–3:116–122
- Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Зубеев П.С., Зубеева Г.Н., Юманова Е.С. Факторы неблагоприятного прогноза при новой коронавирусной инфекции у пациентов с кардиоваскулярной патологией 12:637–642
- Задорожная Н.А., Доможилова А.А., Дубкова Н.В. Реабилитация пациентов, перенесших операцию по поводу поперечного плоскостопия, средствами лечебной физической культуры 9–10:502–504
- Зимогляд О.Е., Иванова Ю.С., Смирнова А.П., Волкова Е.И. Алекситимия и связанные с ней психические и психосоматические расстройства 4–5:223–228
- Криночкин Д.В., Ярославская Е.И., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Гульятяева Е.П., Криночкина И.Р., Коровина И.О., Гаранина В.Д., Осокина Н.А., Мигачева А.В. Распространенность сердечно-сосудистой патологии и взаимосвязи глобальной продольной деформации левого желудочка через три месяца после COVID-19 2–3:123–130
- Ломоносов А.Л., Голубев А.А., Куканова М.А., Хоменчук А.А., Хушаков А.Х., Ломоносов Г.Д. Диагностика и лечение наружного геморроя в амбулаторных условиях 6:301–307
- Мехралиев О.Ш., Агаев А.А. Вариабельность ритма сердца и качество жизни у больных с метастазами рака молочной железы 6:279–285
- Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Астанин П.А., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Поражения почек при гипертонической болезни 11:569–576
- Насирли Д.А. Оптимизация хирургического доступа при эндопротезировании тазобедренного сустава 4–5:208–215
- Панова Е.И., Морозова Е.П. Структура нарушений сердечного ритма у пациентов с ожирением 12:630–636
- Переходов С.Н., Попов Ю.П., Евдокимов В.В., Попов П.А., Дубовицкий К.И. Комплексная оценка взаимосвязи показателей системной интоксикации и внутрибрюшного давления у пациентов, оперированных по поводу перитонита 6:275–278
- Переходов С.Н., Сницарь А.В., Карпун Н.А., Зеленин Д.А., Варфаломеев С.И. Эндovasкулярная эмболизация как метод профилактики рецидивов кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта 1:32–40
- Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Засядько О.В. Выбор диаметра дренажа при первичном дренировании у пациентов с острым гнойно-некротическим парапанкреатитом 9–10:496–501
- Рудой М.Д., Макарова Е.В., Страхова Л.А., Иванова Ю.В. Особенности липидного спектра крови у мужчин, подвергающихся воздействию повышенного уровня шума 11:556–561
- Салахеева Е.Ю., Щендрыгина А.А., Соколова И.Я., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И., Музыченко Ю.Н., Карданова С.А., Стебакова В.О., Привалова Е.В., Кулагина Т.Ю., Булкина О.А., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии 1:55–62
- Самородская И.В., Афанасенкова Т.Е. Динамика и вариабельность региональных показателей смертности от заболеваний печени и желчных путей в период с 2019 по 2021 г. 9–10:489–495
- Самородская Н.А., Елисеева Л.Н. Гемодинамические эффекты антигипертензивной терапии у пациентов в условиях коморбидности гипертонической болезни и ревматоидного артрита 6:293–300
- Соколов С.А., Симакова А.И., Плехова Н.Г., Михайлов А.О., Барбашев М.Д., Барбашева Д.Ю., Александрова А.В., Хафизова Л.Я. Сравнительная характеристика клинического течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от статуса вакцинации 9–10:483–488
- Стуклов Н.И., Ковальчук М.С., Гуркина А.А., Кислый Н.Д. Эпидемиология дефицита железа в России: показатели ферритина сыворотки в зависимости от пола и возраста 6:308–314
- Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Григорян А.Ю., Суковатых М.Б., Паишков В.М. Качество жизни больных, после лечения тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболитисом 7–8:376–380
- Урунова Г.Р. Особенности внешнего дыхания у лиц, использующих различные способы употребления психоактивных веществ 11:566–568
- Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернов С.А., Захарова Е.Г., Гайдуков А.В. Вазоренальная артериальная гипертензия на фоне мультифокального атеросклероза: влияние эндovasкулярных способов коррекции на ее течение и оптимизация лечебных мероприятий 11:562–565
- Черных В.Г., Симоненко А.В., Белов М.В., Черных А.В. Модифицированный способ транспоневротической фиксации аллотрансплантата при пластике срединных вентральных грыж 1:50–54
- Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Гришина И.Ф., Вихарева А.А., Рябинина А.В. Структурно-геометрические варианты ремоделирования левых камер сердца и диастолическая функция левого желудочка у пациенток в поздней постменопаузе с дефицитом витамина D 12:623–629

Указатель

Широков Е.А. Длительная антитромбоцитарная терапия у больных с высоким риском инсульта 7–8:381–386

В помощь практическому врачу

Алиев М.А., Мамадалиев А.М., Жураев А.М., Ражабов Х.Х., Холмуродова Х.Х., Кувондииков К.А. Некоторые особенности метаболитов магнитно-резонансной спектроскопии при диагностике эпидермоидной кисты задней черепной ямки 4–5:235–240

Карапетян Т.А., Доршакова Н.В., Пешикова И.В. К вопросу о влиянии пандемии COVID-19 на заболеваемость внебольничной пневмонией на примере региона европейского севера России 12:643–650

Кортиева А.Т., Крушельницкий В.С., Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гучетль А.Я., Дурлеистер В.М., Игнатенко В.В. Аденокарцинома тонкой кишки у больного с синдромом Пейтца–Егерса 6:315–318

Лула А.М., Алексеева Л.И. Современные подходы к ведению больных остеоартритом в реальной клинической практике 2–3:141–146

Мотрий Е.В., Шепель И.С., Неустроева Т.Е. Зеркальная терапия как метод реабилитации пациентов, перенесших инсульт 11:577–581

Самородская И.В., Ключников И.В. Динамика показателей смертности от хронических и острых форм ишемической болезни сердца в регионах Российской Федерации в 2013–2021 годах 7–8:395–403

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Особенности этиологии, клинической картины, диагностики и лечения диареи путешественников 2–3:137–140

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные подходы к профилактике желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами 9–10:505–508

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные подходы к выбору схем эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам согласительного совещания «Маастрихт-VI») 11:582–587

Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике развития рака желудка (по материалам согласительного совещания «Маастрихт-VI») 4–5:229–234

Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В., Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения 7–8:404–409

Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Трофимова С.Ю. Актуальные вопросы патогенеза и профилактики преэклампсии 12:651–656

Якусевич В.В., Желткевич О.В. Взаимодействие клиницистов, провизоров и пациентов в информационной среде при лечении артериальной гипертензии. Пути оптимизации 6:319–326

Заметки и наблюдения из практики

Альпидовская О.В. Случай летального исхода пациента с синдромом Марфана после повторного инфицирования SARS-CoV-2 12:662–664

Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., Баулина О.А. Возможности циторедуктивных операций при рецидивирующем абдоминальном болевом синдроме у онкобольных, протекающем под маской острого панкреатита 12:657–661

Заборских И.В., Симоненко В.Б., Сарманов С.Х., Туктарова Р.Р., Юрина Ю.О. Клинический случай передозировки метотрексата, особенность диагностики в условиях пандемии COVID-19 4–5:241–246

Занозин А.С., Березовский Ю.С., Коган Е.А., Кочеткова С.Е. Первичный туберкулез с милиарной гематогенной генерализацией в старческом возрасте 1:63–67

Захаров И.С., Шмидт А.А., Борщевский В.Г., Соломко Д.В., Тимошкова Ю.Л., Бескровный С.В., Бондарева В.С. Эндометриоидная карцинома у пациентки с полным удвоением матки 1:68–72

Исаев Ф.И., Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Паршина Е.В., Козлова Т.Ю. Редкий случай изолированной IBM — HNRNP2B1-ассоциированной миопатии с тельцами включений 4–5:247–251

Кортиева А.Т., Крушельницкий В.С., Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гучетль А.Я., Глехурай Р.М. Варикозно-расширенные вены тощей кишки как редкий источник рецидивирующих кровотечений 7–8:413–415

Кортиева А.Т., Крушельницкий В.С., Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гучетль А.Я., Глехурай Р.М. Капсульная эндоскопия в диагностике экзофитной гастроинтестинальной стромальной опухоли тонкой кишки 11:588–589

Кривецкий В.В., Завьялов А.А., Струценко М.В., Антипов В.А., Фомин В.С. Гибридный подход в хирургическом лечении множественных церебральных аневризм в остром периоде 9–10:509–512

Правкина Е.А., Баранова А.С., Филоненко С.П., Молчанов С.А. Поражение легких у пациентки с системной красной волчанкой 2–3:147–155

Соловьев А.Е., Притуло Л.Ф., Геращенко Э.Ф., Тончева К.С. Диагностика и хирургическое лечение врожденной аномалии развития половых органов у девочек 7–8:410–412

Сукмарова З.Н., Зоткин Е.Г. Терапия нарушений ритма сердца, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2, противовоспалительными средствами 12:665–674

Чепурная А.Н., Бикмеева Л.Х., Дильмухаметова Г.К., Лехмус Т.Ю. Путь от остановки сердца до выписки 6:327–331

История медицины

Кнопов М.Ш. Академик А.Н. Крюков — один из основоположников отечественной гематологии (к 145-летию со дня рождения) 9–10:513–516

Кнопов М.Ш. Владимир Михайлович Мыш — один из основоположников сибирской хирургической школы (к 150-летию со дня рождения) 1:78–81

Кнопов М.Ш. Организаторы медицинской службы флотов в годы Великой Отечественной войны 2–3:168–174

Кнопов М.Ш. Отечественная военно-полевая хирургия на этапах истории 6:344–347

- Кнопов М.Ш.* Профессор В.С. Левит — видный ученый и талантливый хирург (к 140-летию со дня рождения) 7–8:425–428
- Крайнюков П.Е., Абашин В.Г.* Русские военные врачи в Абиссинии 4–5:252–258
- Крайнюков П.Е., Абашин В.Г.* Русские офицеры и военные врачи в парагвайской армии 12:675–678
- Меркушев И.А., Абашин В.Г., П.Ф. Лесгафт* — основоположник развития функциональной анатомии 11:590–596
- Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А.* «Блокадная книга» памяти военных врачей Русской императорской армии (к 80-летию прорыва блокады Ленинграда) 1:82–88
- Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А.* Госпитали и лазареты военного ведомства и Российского общества Красного Креста в Русско-японской войне 1904–1905 гг. 2–3:156–162
- Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Ивашова И.А., Дулин П.А.* Русские военные врачи во время Ихэтуаньского («Боксерского») восстания в Китае 6:334–343
- Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Дулин П.А.* Медицинский персонал Русского экспедиционного корпуса и «Русского легиона чести» во Франции 7–8:416–424
- Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш.* Академик П.А. Куприянов — выдающийся военно-полевой хирург (к 130-летию со дня рождения) 2–3:163–167

- Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш.* Бессмертный подвиг медиков 1:73–77
- Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш.* Вклад школы С.П. Федорова в отечественную военно-полевую хирургию 7–8:429–432
- Симоненко В.Б., Сацукевич В.Н., Абашин В.Г.* Врач, учитель и ученый (к 100-летию Виктора Павловича Баскакова) 12:679–381
- Шептулин А.А.* Памяти А.Л. Гребенева (к 90-летию со дня рождения) 6:332–333

Юбилей

- Дмитрий Николаевич Панфилов (к 75-летию со дня рождения) 7–8:435
- Валерий Иванович Подзолков (к 75-летию со дня рождения) 4–5:259
- Семен Исаакович Рапопорт (к 90-летию со дня рождения) 2–3:175–176
- Владимир Борисович Симоненко (к 75-летию со дня рождения) 7–8:433–434
- Владимир Иванович Стеклов (к 60-летию со дня рождения) 12:682
- Аркадий Александрович Шептулин (к 70-летию со дня рождения) 7–8:436

Некролог

- Памяти Семена Исааковича Рапопорта 6:348