

Журнал включен в перечень изданий ВАК (Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук).

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2008 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 3-4^{ТОМ 11} '17

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор М.Ю. Андрианова
Корректор Е.П. Врублевская
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-36931
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Клиницист» обязательна. Редакция
не несет ответственности за
содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2017.
Том 11. № 3-4. 1–80.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2017

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 10 000 экз.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Виноградова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, заместитель главного врача по терапевтической помощи Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, ВРИО директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олео Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мухин Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последилового образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, почетный Президент Всероссийского научного общества кардиологов, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный терапевт, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Карамова Арфения Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБНУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемицану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рильски (София, Болгария)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2008, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 3-4'17 VOL. 11

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, State Institute of Improvement of Doctors of the Ministry of Education of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

Editorial Office:
Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3,
24 Kashirskoye Shosse,
Build. 15, Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor M.Yu. Andrianova
Proofreader E.P. Vrublevskaya
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
ИИ № ФЦ 77-36931 dated
21 July 2009.*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Klinisist".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2017.
Vol. 11. № 3-4. 1-80.

© PH "ABV-Press", 2017

Printed at the
Mediacolor LLC

10,000 copies

<http://klinisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

Tatiana L. Vinogradova, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Gilyarov, MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, Deputy chief physician for therapeutic care, N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Associate Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, Professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Director of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow, Chief General Practitioner of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Family Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Institute of Postgraduate Education, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E.E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, MD, PhD, Professor, Head of Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikolay A. Mukhin, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Therapy and Occupational Diseases, Director of the E.M. Tareyev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Rheumatology Department of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Raphael G. Oganov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorable President of the Russian National Scientific Society of Cardiologists, Chief Research Scientist, State Research Center of National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Director of Clinic of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Abdominal Oncopathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

SCIENTIFIC EDITORS

Arfenya E. Karamova, PhD, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimenko, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S.H. Avdalybekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogy Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center "AYAN", Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов

Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии 10

ОБЗОРЫ

Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак

Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты 17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.С. Коротин, А.Р. Киселев, Ю.В. Попова, О.М. Посненкова, В.И. Гриднев

Показания к реваскуляризации миокарда — все ли они равноценно используются при выборе инвазивной стратегии у больных стабильной ишемической болезнью сердца? 23

В.В. Базылев, Н.В. Гальцева

Результаты ранней физической реабилитации пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование 34

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, А.В. Свет

Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией 44

С.Ю. Царенок

Структурно-функциональные изменения миокарда у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца 50

Д.П. Котова, С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, В.С. Шеменкова

Оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов при проведении радикальной цистэктомии: взгляд терапевта и хирурга 59

Н.С. Асфандиярова, О.В. Дашкевич, Е.В. Заикина, Е.И. Сучкова, Н.В. Хотеевкова, А.Н. Якубенко, И.А. Прокудина, Т.С. Волхонцева, Е.А. Печенкина, Е.В. Красильникова, О.А. Маркина, М.Н. Алексеева

Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области 65

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Н.А. Шостак, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов

Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: клиническое наблюдение 73

CONTENTS

EDITORIAL

- N.A. Shostak, A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov*
 Interstitial lung diseases: key targets for therapy 10

REVIEWS

- N.G. Pravdyuk, N.A. Shostak*
 Degenerative spine injury associated with back pain: morphogenetic aspects 17

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- A.S. Korotin, A.R. Kiselev, Yu.V. Popova, O.M. Posnenkova, V.I. Gridnev*
 Indications for myocardial revascularization – are they using equally for choosing
 of invasive strategy in patients with stable coronary artery disease? 23
- V.V. Bazylev, N.V. Galtseva*
 Results of early physical rehabilitation in patients after coronary artery bypass surgery 34
- N.A. Shostak, A.A. Klimenko, V.S. Shemenkova, A.V. Svet*
 Use of the SF-36 questionnaire in assessment of quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension ... 44
- S.Yu. Tsarenok*
 Structural and functional changes of myocardium in women with osteoporosis in combination with ischemic heart disease 50
- D.P. Kotova, S.V. Kotov, A.L. Khachatryan, V.S. Shemenkova*
 Assessment of frequency of postoperative complications and the possibility of their reduction
 in patients with radical cystectomy: the sight of therapist and surgeon 59
- N.S. Asfandiyarova, O.V. Dashkevich, E.V. Zaikina, E.I. Suchkova, N.V. Khotchenkova, A.N. Yakubenko,
 I.A. Prokudina, T.S. Volkhontseva, E.A. Pechenkina, E.V. Krasilnikova, O.A. Markina, M.N. Alekseeva*
 Gender and age structure of multiple chronic diseases in patients of Ryazan region. 65

CASE REPORT

- N.A. Shostak, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov*
 Characteristics of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: clinical observation 73

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: КЛЮЧЕВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующиеся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол). До недавнего времени у пациентов с прогрессирующим фиброзом легких эффективной терапии не существовало отчасти из-за ограниченных знаний о патогенезе этого состояния. Однако в последнее десятилетие появились новые данные об этиологических, генетических факторах и патогенетических механизмах ИЗЛ. Препаратами с доказанной эффективностью при лечении больных интерстициальным легочным фиброзом в настоящее время признаны только 2 препарата — пирфенидон и нинтеданиб, влияющие на скорость прогрессирования рестриктивных изменений в легких. Поиск лекарственных препаратов продолжается в соответствии с растущим пониманием патогенетических механизмов ИЗЛ, причем в последнее время наблюдается «взрыв» на уровне доклинических исследований.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброгенез, легочная гипертензия, нинтеданиб, пирфенидон, ингибитор тирозинкиназ, селективный ингибитор NOX4, глюкокортикоиды

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Кондрашов А.А. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии. Клиницист 2017;11(3–4):10–6.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-10-16

INTERSTITIAL LUNG DISEASES: KEY TARGETS FOR THERAPY

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogenous group of disorders and pathological conditions of known and unknown nature characterized by extensive and, generally, bilateral damage of the respiratory part of the lungs (alveoli, respiratory bronchioles). Until recently, there weren't any effective therapies for patients with progressive pulmonary fibrosis, partly because of limited knowledge of the disease pathogenesis. However, in the last decade, new data of etiological, genetic factors and pathogenetic mechanisms of ILD were obtained. Currently, only two drugs were proven effective for treatment of patients with interstitial pulmonary fibrosis: pirfenidone and nintedanib which affect the rate of progression of restrictive changes in the lungs. The search for drugs is continuing in accordance with the growing understanding of pathogenetic mechanisms of ILDs. Notably, recent years saw an "explosion" of pre-clinical studies.

Key words: interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic interstitial pneumonias, fibrogenesis, pulmonary hypertension, nintedanib, pirfenidone, tyrosine-kinase inhibitor, selective NOX4 inhibitor, glucocorticoids

For citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Kondrashov A.A. Interstitial lung diseases: key targets for therapy. Klinitsist = The Clinician 2017;11(3–4):10–6.

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — это гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующиеся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол) [1]. До недавнего времени у пациентов с прогрессирующим фиброзом

легких эффективной терапии не существовало отчасти из-за ограниченных знаний о патогенезе этого состояния. Однако за последнее десятилетие появились новые данные об этиологических, генетических факторах и патогенетических механизмах ИЗЛ. Наблюдается экспоненциальное увеличение числа публикаций о патогенезе ИЗЛ, и это особенно относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ) — наиболее

распространенной (составляет 20–30 % всех случаев ИЗЛ) и тяжелой форме ИЗЛ. Современный этап изучения различных форм ИЗЛ характеризуется появлением антифибротической терапии, которая остается в центре внимания ученых. На ранних стадиях (доклинических и клинических) исследований находятся новые разработки в лечении ИЗЛ на основании получения данных о звеньях патогенеза интерстициального поражения легких. Изучаются эффекты интерферона гамма-1b, антител против интерлейкина 13, антител против трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, интегрина $\alpha V\beta 6$, селективного ингибитора NOX4 и др.

Классификация

Еще в 2002 г. Европейское респираторное общество и Американское торакальное общество опубликовали классификацию ИЗЛ, которая была дополнена в 2012 г., и выделили 4 основные группы [2, 3]:

- ИЗЛ с известной этиологией, например, при вдыхании различных веществ из окружающей атмосферы — неорганических (силикоз, асбестоз, бериллиоз) и органических (гиперсенситивный пневмонит); при реакции на лекарственные препараты (антибиотики, препараты для химиотерапии, антиаритмические препараты); при системных заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит/полимиозит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит).
- Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП):
 - а) основные формы ИИП: ИЛФ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит с ИЗЛ, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организирующаяся пневмония, острая интерстициальная пневмония;
 - б) редкие ИИП: идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония, идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз;
 - в) неклассифицируемые ИИП (диагностируются в случае недостаточных клинических, рентгенологических или гистологических данных или при значительном несоответствии между клиническими, рентгенологическими и гистологическими результатами).
- Гранулематозы (саркоидоз и др.).
- Другие ИЗЛ (лимфангиолейомиоматоз легких и др.).

Классификация ИЗЛ совершенствуется, описываются как морфологические паттерны заболеваний, так

и рентгенологические, с применением современных техник [4]. Современная диагностика и определение формы ИЗЛ требуют применения динамического интегрального подхода, подразумевающего участие специалистов разных профилей (многопрофильное обсуждение).

Основные звенья патогенеза интерстициальных заболеваний легких (на примере идиопатического легочного фиброза)

Болезнь ассоциированное повреждение в любом органе вызывает сложный каскад клеточных и молекулярных реакций, результатом которого является восстановление целостности, структуры и функции тканей после повреждения. И хотя процесс фиброобразования при краткосрочном воздействии повреждающего фактора имеет адаптивный характер, в ситуациях его сохранения в течение более длительного периода развиваются значимые изменения, приводящие к клеточной дисфункции и функциональному нарушению органа [5, 6].

Процесс фиброгенеза в ответ на повреждение реализуется путем сложных клеточных взаимодействий, при которых имеют значение определенные молекулярные пути [5]. Выделяют 4 основные фазы фиброгенеза: 1-я фаза — инициация ответа, вызванного первичным повреждением органа, 2-я фаза характеризуется активацией эффекторных клеток, в 3-ю фазу происходит выработка внеклеточного матрикса, в 4-ю — динамическое осаждение (и недостаточная резорбция) внеклеточного матрикса. Вторая и 3-я фазы совместно с 4-й способствуют прогрессированию фиброза, повреждению ткани органов.

Патогенез ИЛФ на сегодняшний день изучен не до конца. Ранее считалось, что воспаление предшествует фиброзу, но отсутствие положительного эффекта и, более того, негативное влияние иммуносупрессивной терапии выявили противоречия в представлении о патогенезе фиброза легких (рис. 1) [6].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ИЛФ развивается у генетически предрасположенных лиц вследствие аберрантного ответа при репарации, возникающего после повторного альвеолярного повреждения [6, 7]. Повторное альвеолярное эпителиальное повреждение приводит к «оголению» базальной мембраны и активации ключевых путей, участвующих в реакции заживления повреждения. Это, в свою очередь, приводит к пролиферации фибробластов, трансформации фибробластов в миофибробласты и синтезу коллагена с образованием очагов фиброза, являющихся гистологической особенностью ИЛФ. При ИЛФ существует дисбаланс между медиаторами, способствующими увеличению экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации и дифференцировке фибробластов, и антифибротическими медиаторами, которые регулируют процессы фибринолиза и ремоделирования

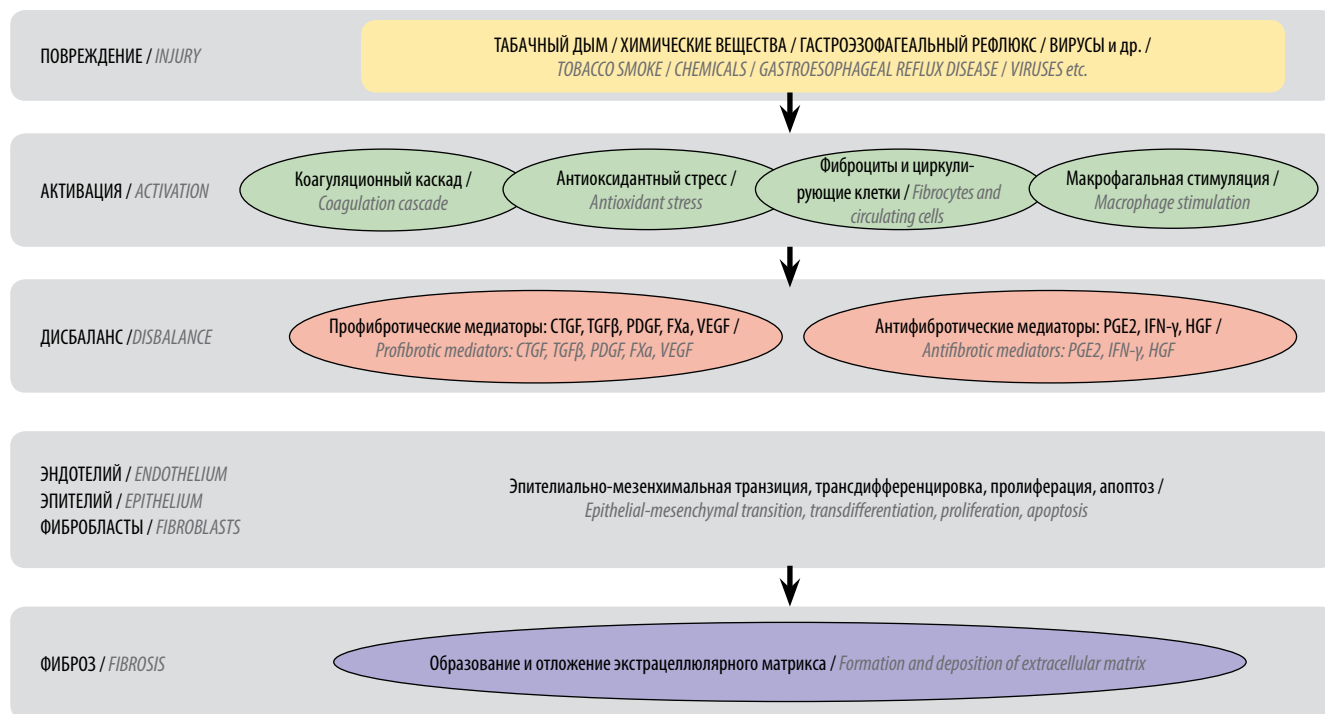


Рис. 1. Схема патогенеза идиопатического легочного фиброза. CTGF — фактор роста соединительной ткани, TGF β — трансформирующий фактор роста β , PDGF — фактор роста тромбоцитов, Fx α — активированный X фактор свертывания крови, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, PGE $_2$ — простагландин E $_2$, IFN γ — интерферон γ , HGF — фактор роста гепатоцитов (адаптировано из: T. M. Maher. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012;33(1):69–83 [7])

Fig. 1. Scheme of pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. CTGF — connective tissue growth factor, TGF β — transforming growth factor β , PDGF — platelet-derived growth factor, Fx α — activated blood coagulation factor X, VEGF — vascular endothelial growth factor, PGE $_2$ — prostaglandin E $_2$, IFN γ — interferon γ , HGF — hepatocyte growth factor (adapted from: T. M. Maher. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012;33(1):69–83 [7])

тканей (рис. 2). Чрезмерная продукция экстрацеллюлярного матрикса нарушает архитектуру альвеолярных пространств, приводит к нарушению газового обмена.

Различные факторы могут способствовать альвеолярному повреждению эпителиальных клеток. Выделяют внешнесредовые и генетические факторы риска, которые при ИЛФ являются взаимосвязанными.

Считается, что воздействие табачного дыма на органы дыхания является одним из наиболее частых факторов риска, при которых доказана достоверная связь с ИЛФ, особенно в случае большого стажа курения (>20 пачка/лет). Повышенный риск развития ИЛФ ассоциируется с воздействием неорганической и органической пыли, с которой человек контактирует как в профессиональных, так и в непрофессиональных условиях, а также с воздействием некоторых вирусов, гастроэзофагеального рефлюкса.

Современные геномные исследования позволили оценить распространенность генетических мутаций, предрасполагающих к ИЛФ. Наиболее частой (35 %) является мутация MUC5B (муцин 5B), реже (в пределах 3 %) регистрируются мутации, касающиеся сурфактантных протеинов С и А, а также теломераз, отвечающих за защиту хромосом от повреждения.

Во многих исследованиях показано, что оксидативный стресс является важным фактором, влияющим на эпителиальное повреждение при ИЗЛ/ИЛФ, и одним из ключевых факторов патогенеза данной патологии [8–10]. Оксидативный стресс может возникать при воздействии на легкие как экзогенно, так и эндогенно образованных активных радикалов кислорода. Белки NADPH-оксидазы (NOX1–4) представляют собой клеточный мембраносвязанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической мембране и в некоторых органеллах, и катализируют восстановление кислорода посредством использования NADPH в качестве донора электронов. Белки NOX1–4 экспрессируются повсеместно. Так, NOX4 является конститутивно активным ферментом, экспрессируемым в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, фибробластах. Повышение уровня NOX4 начинает играть важную роль в ремоделировании сосудистой стенки за счет пролиферации указанных клеток легочной ткани. В мышинной модели индуцированного блеомицином легочного фиброза отмечается повышение NOX4, а фармакологическое ингибирование NOX4 приводит к подавлению фиброза. Также NOX4 может способство-

вать развитию у пациентов легочной гипертензии, ассоциированной с гипоксией.

Как при ИЛФ, так и при системных заболеваниях соединительной ткани (например, системной склеродермии) микрососудистое повреждение и активация эндотелиальных клеток являются важными событиями. Хемокины и молекулы адгезии способствуют рекрутированию клеток в пораженных тканях, приводя к высвобождению провоспалительных и фиброгенных факторов роста и цитокинов, включая трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, фактор роста тромбоцитов и нескольких интерлейкинов. Выделение цитокинов и наличие циркулирующих аутоантител способствуют активации фибробластов и/или мезенхимальных клеток, которые также дифференцируются в миофибробласты, приводя к прогрессированию фиброза висцеральных органов, кожи.

Развитие науки в настоящее время позволяет разрабатывать методики неинвазивного контроля скорости формирования легочного фиброза. Например, при выявлении высокого уровня некоторых эпителиальных или макрофагальных белков в сыворотке

крови, таких как SPA, SPD, KL-6 (протеин Krebs von den Lunden 6), CCL18 (лиганд хемокина 18) и MMP-7 (матриксная металлопротеиназа 7), можно прогнозировать высокий риск прогрессирующего течения заболевания [11].

С точки зрения дифференциальной диагностики концентрации SPA и SPD в крови при ИЛФ значительно выше, чем при идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии, криптогенной организуемой пневмонии и ИЗЛ на фоне коллагенозов [12].

Основные направления в лечении интерстициальных заболеваний легких

Представления о том, что первопричиной ИЗЛ/ИЛФ было активное воспаление, до недавнего времени определяли стандартный терапевтический подход (см. рис. 2). И даже сегодня глюкокортикоиды как самостоятельно, так и в комбинации с цитостатиками широко используются в качестве 1-й линии терапии [1, 2, 7]. Однако отсутствуют надежные доказательства эффективности такой терапии. Клинический опыт показывает, что даже комбинированная иммуно-

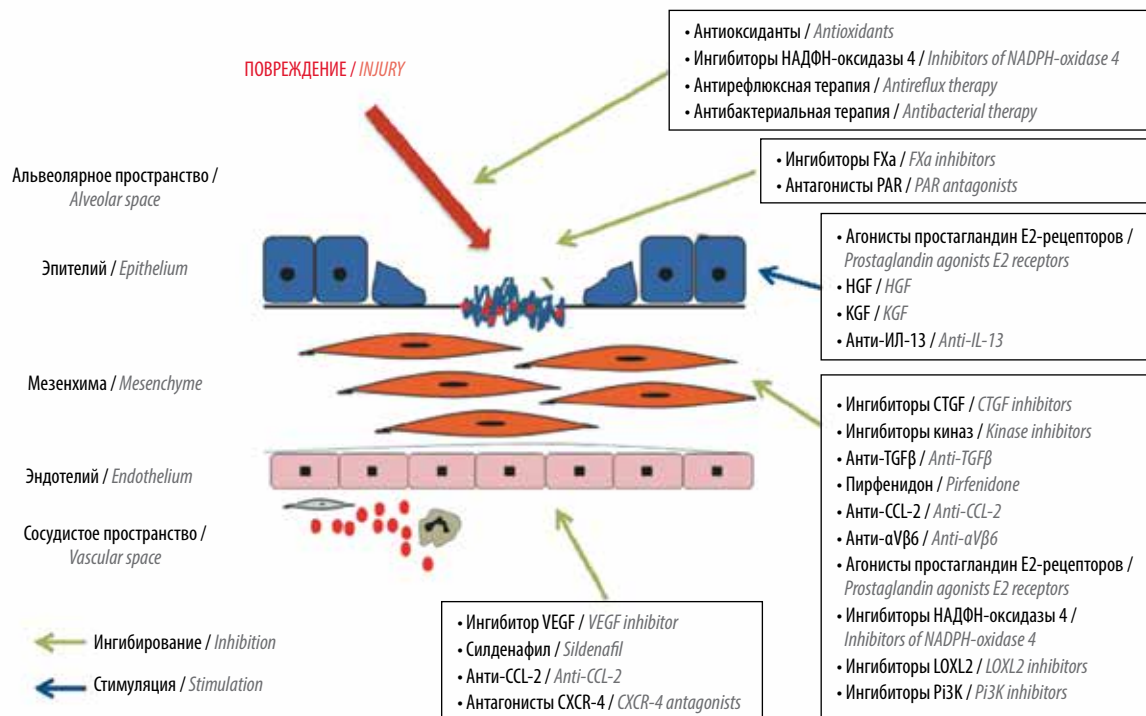


Рис. 2. Основные точки приложения новых классов препаратов в лечении идиопатического легочного фиброза. FXa — активированный фактор свертывания крови X, PAR — протеазактивируемые рецепторы, HGF — фактор роста гепатоцитов, KGF — фактор роста кератиноцитов, ИЛ — интерлейкин, CTGF — фактор роста соединительной ткани, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , CCL-2 (C—C motif ligand 2) — фактор хемотаксиса моноцитов, α V β 6 — интегрин, LOXL2 — лизилоксидазаподобный белок 2, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа (фосфатидилинозитол-3-киназа), VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия, CXCR4 — хемокиновые рецепторы (адаптировано из Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. F1000Prime Rep 2014;6:16 [7])

Fig. 2. The main points of application of new classes of drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. FXa — Blood Coagulation Factor Xa, PAR — protease-activated receptors, HGF — hepatocyte growth factor, KGF — keratinocyte growth factor, IL — interleukin, CTGF — connective tissue growth factor, TGF- β — transforming growth factor beta, CCL-2 (C—C motif ligand 2) — monocyte chemotactic factor, α V β 6 — integrin, LOXL2 — Lysyl Oxidase-like 2, PI3K — phosphoinositide-3-kinase (phosphatidylinositol-3-kinase), VEGF — vascular endothelial growth factor, CXCR4 — chemokine receptors (adapted from Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. F1000Prime Rep 2014;6:16 [7])

супрессия часто не предотвращает прогрессирование заболевания у лиц с ИЗЛ. Предполагают, что воспаление, играющее большую роль в нормальном процессе ответа на повреждение, является лишь одним из факторов прогрессирования фиброза.

Монотерапия N-ацетилцистеином в соответствии с результатами последних исследований не должна назначаться на рутинной основе всем больным ИЛФ, так как эффективность этого метода терапии имеет значение только у пациентов с ИЛФ с ТТ-генотипом TOLLIP в отличие от пациентов с СС-генотипом TOLLIP [13].

В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования по тройной терапии преднизолоном, азатиоприном и N-ацетилцистеином. Когда было собрано около 50 % данных (77 пациентов в группе комбинированной терапии и 78 в группе плацебо), плановый промежуточный анализ показал, что пациенты в группе комбинированной терапии по сравнению с группой плацебо имели повышенный уровень смертности (8 против 1; $p = 0,01$) и госпитализации (23 против 7; $p < 0,001$). Эти наблюдения в сочетании с отсутствием доказательств клинической пользы комбинированной терапии побудили независимую комиссию по мониторингу данных и безопасности рекомендовать прекращение лечения больных группы комбинированной терапии при среднем наблюдении в течение 32 нед (планируемая продолжительность терапии — 60 мес) [14].

Также в настоящее время в лечении больных ИЛФ не рекомендовано использование таких препаратов, как варфарин и амбризентан, — при их назначении в клинических исследованиях продемонстрировано ухудшение прогноза пациентов с ИЛФ (см. таблицу). Не выявлено положительных эффектов таких препаратов, как иматиниб, силденафил, бозентан и мацитентан, поэтому их использование также не рекомендовано при ИЛФ.

Таким образом, препаратами с доказанной эффективностью при лечении ИЛФ в настоящее время признаны только 2 препарата — пирфенидон и нинтеданиб.

Пирфенидон, с 2016 г. зарегистрированный в РФ, в исследованиях CAPACITY и ASCEND продемонстрировал значимое влияние на пролиферацию фибробластов, продукцию связанных с фиброзом белков и цитокинов: он понижал биосинтез и накопление интерстициального матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста β и фактор роста тромбоцитов, достоверно снижал темп нарастания рестриктивных нарушений (форсированную жизненную емкость легких — ФЖЕЛ) и прогрессирование заболевания [15–17].

Высокую эффективность демонстрирует препарат нинтеданиб при ИЗЛ/ИЛФ [1, 18, 19]. Он является

Препараты для лечения идиопатического легочного фиброза, определенные в клинических исследованиях как вредные, неэффективные и эффективные [18]

Drugs for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, defined in clinical analyses as harmful, ineffective and effective [18]

Потенциально вредные препараты Potentially harmful drugs	Амбризентан Ambrisentan Эверолимус Everolimus Преднизолон + азатиоприн + N-ацетилцистеин Prednisolone + azathioprine + N-acetylcysteine Варфарин Warfarin
Потенциально неэффективные препараты Potentially ineffective drugs	Бозентан Bosentan Иматиниб Imatinib Мацигентан Macitentan N-ацетилцистеин N-acetylcysteine Силденафил Sildenafil
Эффективные болезнь-модифицирующие препараты Effective disease-modifying drugs	Нинтеданиб Nintedanib Пирфенидон Pirfenidone

внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR1-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGRF- α и PDGRF- β), которые играют значимую роль в патогенезе заболевания. Блокада указанных рецепторов приводит к подавлению профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов, а также секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Терапию больных ИЛФ нинтеданибом оценивали в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [18, 19]. В ходе исследования TOMORROW (II фаза) изучали эффективность и безопасность разных доз препарата (50, 100, 150 мг/сут и 150 мг 2 раза в сутки) в сравнении с плацебо. Не было выявлено различий в летальности между этими группами. Однако процент больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10 % за 12 мес наблюдения был ниже в группе с самой высокой дозой нинтеданиба, а при других дозах не отличался по сравнению с плацебо. Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 представляли собой 2 зеркальных рандомизированных контролируемых исследования III фазы с участием в общей сложности 1066 больных, которые в соотношении 3:2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в день

или плацебо в течение 52 нед. На фоне лечения у меньшего числа больных произошло абсолютное снижение ФЖЕЛ более чем на 10 %: отношение шансов (ОШ) 1,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,27. Кроме того, скорректированная средняя скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл: разница – 125,2 мл; 95 % ДИ 77,7–172,8 (ОШ – 1,07; 95 % ДИ 1,03–1,11). По данным суммарного анализа этих исследований было сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом приводит к удлинению времени до первого обострения ИЛФ и увеличению времени до смерти от всех причин, замедляет прогрессирование заболевания вне зависимости от приема глюкокортикоидов. Также показано, что антирефлюксная терапия не снижает эффективности нинтеданимаба. Это стало основанием включения его в рекомендации по лечению ИЛФ с высокой степенью доказательности.

Новые разработки в лечении ИЗЛ, основанные на механизмах патогенеза, в настоящее время находятся на стадии доклинических и клинических исследований. Изучаются эффекты интерферона гамма-1b, антител против интерлейкина 3, антител против трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, интегрин $\alpha\text{V}\beta 6$, селективных ингибиторов NOX4 и др. [18, 20, 21].

Так, например, В. Laleu и его коллеги в 2010 г. сообщили о разработке первого в своем классе NOX4-селективного ингибитора, который показал хорошие результаты на доклиническом этапе [22]. Ингибиторы NOX4 были оценены *in vitro* и в экспериментальных моделях фиброза. В частности, GKT137831 и GKT136901, по-видимому, являются перспективными терапевтическими агентами по сравнению с другими ферментами, содержащими

флавопротеин, с указанием специфичности для NOX1 и NOX4.

Больным с ИЗЛ при наличии показаний должна выполняться трансплантация легких; однако на сегодняшний день отсутствуют точные данные о наиболее оптимальном ее сроке, хотя в целом критерии основаны на диффузионной способности легких и прогрессировании заболевания.

Данные о лечении легочной гипертензии у больных ИЛФ весьма ограничены. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества у больных с тяжелой легочной гипертензией, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца, возможна пробная терапия препаратами, созданными для лечения легочной артериальной гипертензии, так как в ряде исследований у пациентов с легочной гипертензией на фоне ИЛФ показаны положительные эффекты, например, силденафила в виде улучшения легочной гемодинамики без ухудшения оксигенации и увеличения дистанции в тесте 6-минутной ходьбы [23].

Заключение

Алгоритм ведения пациента с ИЗЛ сложен. Прогноз заболевания зависит от времени до установления диагноза, а также от своевременности применения эффективных лекарственных препаратов, таких как нинтеданиб, пирфенидон, глюкокортикоиды и N-ацетилцистеин, по показаниям и др.

Таким образом, несмотря на негативные или недостаточно значимые результаты многих клинических исследований, поиск лекарственных препаратов продолжается в соответствии с растущим пониманием патогенетических механизмов ИЗЛ, причем в последнее время наблюдается «взрыв» на уровне доклинических исследований при ИЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Интерстициальный легочный фиброз. Минздрав России, Российское респираторное общество. Пересмотр 2016 г. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. [Clinical guidelines. Interstitial pulmonary fibrosis. Health Ministry of Russia, Russian respiratory society. Revision 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. (In Russ.)].
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(2):277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(6):733–48. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капурлов Э.А., Капустян О.В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача. Практическая пульмонология 2014;(1):34–8. [Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A., Kapustian O.V. Interstitial lung diseases: point of view of the practitioner. Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology 2014;(1):34–8. (In Russ.)].
5. Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure. New Engl J Med 2015;372(12):1138–49. DOI: 10.1056/NEJMr1300575.
6. Maher T.M. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012;33(1):69–83. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.11.002.

7. Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Prime Rep* 2014;6:16. DOI: 10.12703/P6-16.
8. Hecker L., Vittal R., Jones T. et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nat Med* 2009;15(9): 1077–81. DOI: 10.1038/nm.2005.
9. Amara N., Goven D., Prost F. et al. NOX4/NADPH oxidase expression is increased in pulmonary fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and mediates TGFβ1-induced fibroblast differentiation into myofibroblasts. *Thorax* 2010;65(8):733–8. DOI: 10.1136/thx.2009.113456.
10. Laleu B., Gaggini F., Orchard M. et al. First in class, potent, and orally bioavailable NADPH oxidase isoform 4 (Nox4) inhibitors for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Chem* 2010; 53(21):7715–30. DOI: 10.1021/jm100773e.
11. Kinder B.W., Brown K.K., McCormack F.X. et al. Serum surfactant protein A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;135(6):1557–63. DOI: 10.1378/chest.08-2209.
12. Ohnishi H., Yokoyama A., Kondo K. et al. Comparative study of KL6, surfactant protein A, surfactant protein D, and monocyte chemoattractant protein 1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(3):378–81. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2107134.
13. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. et al. IPFnet Investigators. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(12):1475–82. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
14. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21):1968–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
16. Oku H., Shimizu T., Kawabata T. et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008;590(1–3): 400–8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046.
17. King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2083–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
18. Richeldi L., Collard H.R., Jones M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389(10082):1941–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
19. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370(22):2071–82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
20. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014;9:157–79. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
21. Wolters P.J., Blackwell T.S., Eickelberg O. et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018;6(2):154–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30007-9.
22. Svegliati S., Spadoni T., Moroncini G., Gabrielli A. NADPH oxidase, oxidative stress and fibrosis in Systemic Sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2018. PII: S0891-5849(18)30731-7. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.554.
23. Madden B.P., Allenby M., Loke T., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44(5):372–6. DOI: 10.1016/j.vph.2006.01.013.

ORCID авторов

Н. А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

А.А. Клименко: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

А. А. Кондрашов: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

ORCID of authors

N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

A. A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 1.05.2018. **Принята в печать:** 3.05.2018.

Article received: 1.05.2018. **Accepted for publication:** 3.05.2018.

ДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА, АССОЦИИРОВАННОЕ С БОЛЬЮ В СПИНЕ: МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Дегенерация межпозвонкового диска (МПД) — патологический процесс, возникающий вследствие взаимодействия генетических и средовых факторов, обуславливающих структурное и функциональное повреждение МПД и смежных структур, и являющийся начальным этапом дегенеративного каскада в позвоночно-двигательном сегменте. В инициации и прогрессировании дегенеративных процессов МПД традиционно обсуждается участие нескольких факторов: неадекватной механической нагрузки, снижения диффузии питательных веществ через замыкательные пластины и генетических факторов, которые вносят существенный вклад в развитие дегенеративных изменений. Выделяют 3 категории кандидатных генов, варианты кодирования которых ассоциированы с различными формами дегенеративных изменений МПД; разработана концептуальная модель генетических взаимодействий при дегенеративной болезни диска. Изучение вклада структурных нарушений в генез боли в спине, оценка влияния факторов риска позволяют оптимизировать тактику ведения больных и находить новые терапевтические решения, препятствующие прогрессированию болезни.

Ключевые слова: боль в спине, дегенерация межпозвонкового диска, генетический полиморфизм, кандидатные гены, факторы риска, микротравматизация, ожирение, воспаление, позвоночно-двигательный сегмент, дегенеративная болезнь диска, матриксные металлопротеиназы, ген агрекана, ген COMT

Для цитирования: Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты Клиницист 2017;11(3–4):17–22.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-17-22

DEGENERATIVE SPINE INJURY ASSOCIATED WITH BACK PAIN: MORPHOGENETIC ASPECTS

N.G. Pravdyuk, N.A. Shostak

Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Degeneration of the intervertebral disk (IVD) is a pathological process resulting from an interplay between genetic and environmental factors causing structural and functional damage of the IVD and neighboring structures. It is the first stage of degenerative cascade in the vertebral motion segment. Initiation and progression of IVD degenerative processes traditionally involves several factors: inadequate mechanical load, decreased diffusion of nutrients through the arch laminae, and genetic factors playing a significant role in the development of degenerative changes. Three categories of candidate genes whose coding variants are associated with different forms of degenerative changes in the IVD are identified, a conceptual model of genetic interactions in degenerative disease of the disk is developed. The study of the role of structural changes in back pain genesis, evaluation of risk factors allow to optimize the tactics of patient care and find new therapeutic solutions preventing disease progression.

Key words: back pain, intervertebral disk degeneration, genetic polymorphism, candidate genes, risk factors, microtrauma, obesity, inflammation, vertebral motion segment, disk degeneration disease, matrix metalloproteases, aggrecan gene, COMT gene

For citation: Pravdyuk N.G., Shostak N.A. Degenerative spine injury associated with back pain: morphogenetic aspects Klinitsist = The Clinician 2017;11(3–4):17–22.

Введение

В XXI в. боль в спине заняла лидирующую позицию среди причин потери трудоспособности и экономических затрат, оставив позади 300 других заболева-

ний в исследовании Глобального бремени болезней в 188 странах мира с 1990 по 2013 г., тогда как еще 27 лет назад находилась на 105-м месте. Наиболее частой причиной боли в спине с потерей трудоспособности явля-

ется группа заболеваний, ассоциированных с дегенеративным поражением позвоночника. Известно, что дегенеративные процессы в межпозвоновом диске (МПД) представляют собой комплекс молекулярных, клеточных, структурных и функциональных изменений, исходом которых является болевой синдром в спине.

Строение и метаболизм межпозвонового диска

МПД — высокоспециализированная фиброзно-хрящевая структура, центральное звено частично подвижного сустава, ограниченного телами позвонков, и состоящая из пульпозного ядра (ПЯ), фиброзного кольца (ФК) и хрящевых замыкательных пластин (ЗП). ПЯ имеет структуру геля, содержит большое количество протеогликанов, расположенных в сети тонких волокон, преимущественно коллагена II типа, и небольшое количество эластических волокон. Основным компонентом межклеточного вещества является агрекан — крупный протеогликан, содержащий большое количество кислых гликозаминогликанов. Макромолекулы агрекана объединены в крупные мультимолекулярные комплексы, пространственная организация которых способствует распределению большого количества жидкости внутри молекулы, что придает матриксу свойства геля, обеспечивая жесткость и упругость диска, необходимые для сопротивления сдавлению при движениях позвоночного столба [1, 2]. Клетки ПЯ имеют низкую плотность распределения, являются нотохордальными (из эмбриональной нотохорды), по мере созревания трансформируются в хондроциты [1]. До инициации дегенерации МПД между гелеобразным ядром и концентрическими ФК существует четкая граница [3].

ФК состоит из 15–25 концентрических колец (пластин) с параллельно расположенными коллагеновыми волокнами (преимущественно I типа) внутри каждого кольца и перпендикулярно ориентированными волокнами между соседними пластинами, обеспечивая равномерную передачу гидростатического давления от центра диска к периферическим отделам ФК и ЗП тел позвонков, что определяет амортизационные свойства диска [3]. Внешние слои ФК содержат фибробластоподобные, тонкие удлинённые клетки, внутренние слои — хондроцитоподобные клетки. Предполагается, что фибробластоподобные клетки осуществляют сенсорную и коммуникативную функции в МПД [4]. ЗП представлена тонким горизонтальным слоем гиалинового хряща (не более 1 мм), примыкающим к телам позвонков.

В составе элементов МПД обнаруживается также небольшое количество минорных коллагенов III, V, VI, X, XI типов [5], а также коллаген IX типа [6].

От рождения до 5 лет питание МПД в организме ребенка осуществляется из 2 источников — капиллярных сетей наружных слоев ФК и субхондральной

зоны тел позвонков через ЗП. В последующем из-за редукции сосудистого русла транспорт глюкозы, кислорода и макромолекул в диск происходит путем диффузии. Метаболизм клеток ПЯ осуществляется в условиях гипоксии (ПЯ удалено от источника кровоснабжения минимум на 8 мм) по анаэробному пути. Вторичным по отношению к утрате значительной части кровоснабжения является кальцификация ЗП [7]. Таким образом, «микроокружение» ПЯ имеет более высокую концентрацию молочной кислоты и более низкий pH, чем другие части диска, что может отрицательно повлиять на функцию клеток и повысить восприимчивость МПД к осевым нагрузкам и травмам.

В течение жизни в МПД происходит обновление межклеточного вещества и составляющих его волокон. Процессы синтеза и деградации матрикса здорового диска находятся в состоянии равновесия и зависят от качества компонентов матрикса и их взаимосвязей. Деструкция матрикса осуществляется преимущественно специфическими ферментами. К ним относятся агреканазы, различные виды матриксных металлопротеиназ (ММП) и другие деградирующие ферменты. Например, ММП-3 (стромелизин) деградирует коллаген III, IX и X типов и другие белковые составляющие матрикса (протеогликаны, фибронектин); ММП-2 (желатиназа) участвует в деградации коллагена IV типа. Некоторые из деградирующих ферментов объединяют в семейство ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinase — адамализины) или ADAMTs (ADAM Thrombospondin motifs — адамализины с тромбоспондиновым модулем) [8].

МПД подвергается процессам старения раньше других тканей организма, что сопровождается гистоморфологическими и функциональными изменениями: снижение содержания протеогликанов в диске, замещение коллагеновых волокон II типа волокнами I типа во внутренних слоях ФК и ПЯ. ПЯ начинает накапливать желтый пигмент, который делает его менее различимым от ФК [3].

Классификация и факторы риска дегенеративного поражения позвоночника

В то время как старение МПД является естественным возрастным состоянием, дегенерация диска (ДД) — это патологический процесс, возникающий вследствие взаимодействия генетических и средовых факторов, обуславливающих структурное и функциональное повреждение МПД и смежных структур [9].

Дегенерация МПД является начальным этапом дегенеративного каскада в позвоночно-двигательном сегменте — горизонтальная (сегментарная) дегенерация [10]. Последняя включает в себя 3 вида изменений [11] — последовательных этапов дегенеративного поражения позвоночника (см. таблицу).

Классификация дегенеративного поражения позвоночно-двигательного сегмента (горизонтальная дегенерация)

Classification of degenerative conditions of the vertebral motion segment (horizontal degeneration)

Типы поражения ПДС Type of VMS condition	Анатомические компоненты ПДС VMS anatomical components	Варианты поражения Variants of changes
А	ПЯ NP	Изменение структуры МПД, границы между ПЯ и ФК, интенсивности сигнала, высоты МПД (при магнитно-резонансной томографии) Changes in IVD structure, boundary between the NP and AF, IVD height (in magnetic resonance imaging)
	ФК AF	Трещины ФК – циркулярные (деламинирующие), радиальные, краевые (периферические) AF fissures: circular (delaminating), radial, marginal (peripheral)
	ПЯ + ФК NP + AF	Грыжа (пролапс) диска может иметь форму протрузии или экструзии. Протрузия – смещение ткани диска на широком основании. При экструзии основание, на котором фиксирован смещенный дисковый материал тоньше, чем любая из его частей. Утрату связи смещенного материала с диском определяют как секвестрацию Spinal disk herniation (prolapse) can be either a protrusion or an extrusion. Protrusion is displacement of the disk tissue on a wide base. In extrusion the base where the shifted disk material is located is thinner than any of its parts. The loss of the connection between the displaced material and the disk is called sequestration
	ЗП AL	Дефект ЗП <25 %, <50 %, тотальное поражение + формирование грыжи Шморля AL defect <25 % up to 50 %, total damage + Schmorl node formation
В	Тела позвонков Corpus vertebrae	Изменения типа Modic (1, 2, 3) Modic changes (1, 2, 3)
	Сегментарная нестабильность ПДС + формирование остеофитов (спондилез) IVD segmental instability + osteophyte formation (spondylitis)	
	Дегенеративный спондилолистез Degenerative spondylolisthesis	
	Фасеточные суставы Facet joints	Остеоартрит фасеточных суставов Facet joint osteoarthritis
С	Желтая связка Ligamentum flavum	Гипертрофия желтой связки Ligamentum flavum hypertrophy
	Стеноз позвоночного канала (центральный, фораминальный) Spinal stenosis (central, foraminal)	

Примечание. ЗП – замыкательная пластина, МПД – межпозвонковый диск, ПДС – позвоночно-двигательный сегмент, ПЯ – пульпозное ядро, ФК – фиброзное кольцо.

Note. AL – arch laminae, IVD – intervertebral disk, VMS – vertebral-motor segment, NP – nucleus pulposus, AF – annulus fibrosus.

В инициации и прогрессировании дегенеративных процессов МПД традиционно обсуждается участие нескольких факторов: неадекватной механической нагрузки, снижения диффузии питательных веществ через ЗП и генетических факторов. На протяжении нескольких десятков лет основные представления о дегенерации МПД были подчинены биомеханической теории. Так, «износ» или повторная микротравматизация выступали основными факторами риска ДД. Однако последние научные данные опровергают основополагающий вклад биомеханических факторов в развитие дегенерации МПД [12]. Механическая нагрузка, специфичная для определенных профессий, лишь незначительно ассоциирована с развитием ДД при отсутствии генетической предрасположенности и других факторов риска [8].

Обсуждается вклад ожирения в развитие и прогрессирование ДД: индекс массы тела >25 кг/м² в молодом возрасте – фактор риска полисегментарной дегенерации МПД [13]. Другие исследования предполагают наличие воспалительно-опосредованного пути ДД (повышение уровня интерлейкина (ИЛ) 6) у пациентов с ожирением и вклад атеросклеротического поражения спинальных артерий в прогрессирование ДД [14]. Табакокурение сопряжено с ДД. Предполагается, что курение сигарет ухудшает кровоснабжение и транспорт нутриентов через ЗП позвонков. Существует взаимосвязь между курением сигарет и активацией мускариновых рецепторов, расположенных на ЗП.

Провоспалительные цитокины вносят большой вклад в развитие дегенеративного поражения

позвоночника, ассоциированного с болью. Регуляция активности цитокинов и протеаз, экспрессия рецепторов — агонистов и антагонистов генетически детерминирована. Так, ИЛ-1 является важным регулятором функции клеток в здоровом диске. При дегенерации МПД нарушается регуляция продукции ИЛ-1: увеличивается его синтез и развивается недостаточность рецептора-антагониста (IL-1Ra). Фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) принимает участие в катаболизме матрикса МПД. Обсуждается роль семейства трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor beta, TGF- β), и в частности TGF- β 1, в развитии клеточно-опосредованных нарушений при ДД. Высокий уровень экспрессии MMP-3 ассоциируется с ранним развитием дегенерации. Когда дегенерация МПД приводит к грыже диска, смежным генератором боли выступает корешок или нерв. Предполагается, что появление симптомов радикулярной компрессии связано с воспалительным отеком нервного корешка при участии TNF- α , ИЛ и MMP-3. Воспалительные агенты, продуцируемые клетками грыжевого выпячивания, повышают чувствительность корешка к механическому давлению [8].

Существенный вклад (до 70 %) в развитие ДД вносят генетические факторы [11]. Выделяют 3 категории кандидатных генов, варианты кодирования которых ассоциированы с различными формами дегенеративных изменений МПД [8, 11]:

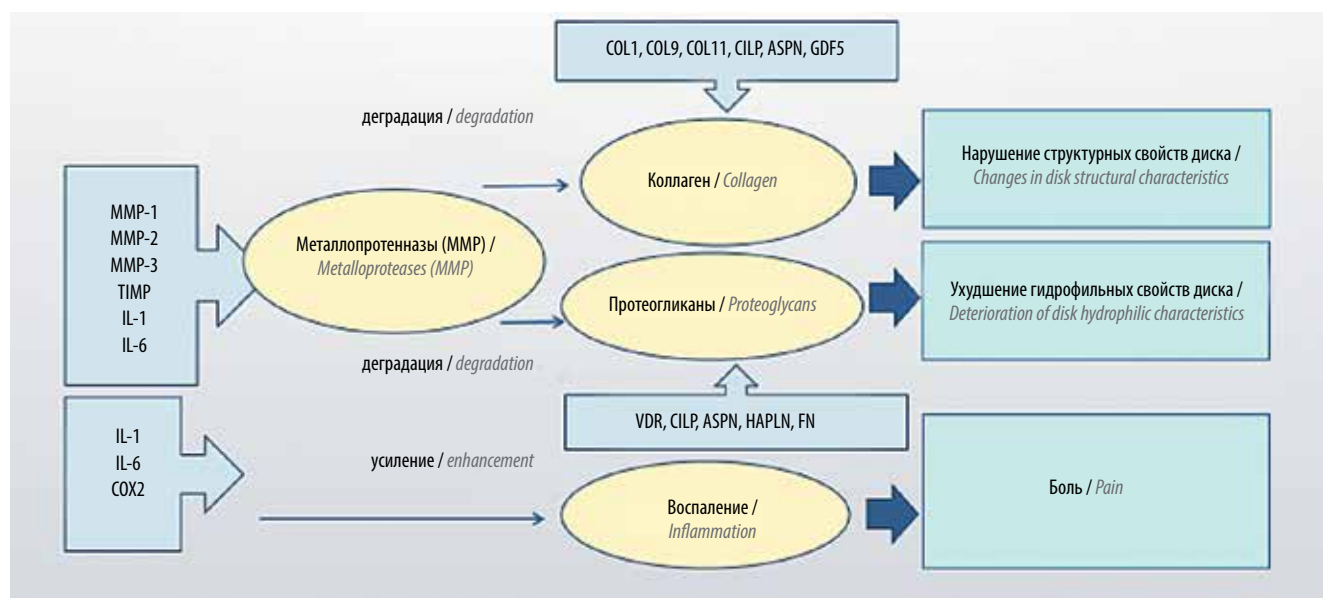
- генетические ассоциации, ответственные за структурную целостность МПД, — полиморфизмы генов агрекан (aggrecan, ACAN), коллагена I типа (COL1), коллагена IX типа (COL9), коллагена XI типа (COL11), тромбоспондина (thrombospondin, THBS), белка

промежуточного слоя хряща (cartilage intermediate layer protein, CILP), аспорина (asporin, ASPN), белка межклеточного матрикса (Human Hyaluronan And Proteoglycan Link Protein, HAPLN), фибронектина (fibronectin, FN);

- гены, ответственные за активацию катаболических процессов в диске, — полиморфизмы генов MMP-1, MMP-2, MMP-3, ИЛ-1, ИЛ-6, тканевого ингибитора металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1), циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2);
- гены, ответственные за состояние кости, — полиморфизмы генов рецептора витамина D, эстрогеновых рецепторов, фактора роста/дифференцировки 5 (growth differentiation factor 5, GDF-5).

Концептуальная модель генетических взаимодействий представлена на рисунке 1.

При изучении кодирования коллагена IX типа было выявлено, что присутствие Trp2 аллели в структуре гена *COL9A2* ассоциируется с тяжелым течением дегенерации МПД. У носителей аллели Trp3 (триптофан 3) в α^3 -цепи ColIX риск развития дегенерации увеличивается втрое в сравнении с лицами с Arg в этом же положении. Trp3 аллель обнаруживается у 12,2 % пациентов с дегенерацией поясничного диска и только у 4,7 % здоровых лиц [16]. При обследовании мужчин финской популяции в возрасте 40–45 лет было обнаружено, что минорная t-аллель в гене *COL9A2* ассоциирована с повышением риска выпячивания (bulging) диска [17]. Экспрессия ColIX хондроцитами ПЯ ассоциируется с увеличением дегенеративного повреждения диска [18].



Концептуальная модель генетических взаимодействий при дегенерации МПД [15]

Conceptual model of genetic interactions in IVD degeneration [15]

Ассоциация между полиморфизмом гена агрекана и тяжелой ДД была выявлена впервые в 1999 г. [19]. Присутствие полиморфизма CS1 в структуре гена увеличивает риск развития множественного поражения МПД [20, 21]. При изучении полиморфизмов гена *Col1* в голландской и греческой популяциях обнаружено, что ТТ-генотип ассоциирован с высоким риском развития ДД в сравнении с GT и GG вариантами [22].

Исследование генотипа жителей Японии разных возрастных групп, предъявляющих жалобы на боль в нижней части спины, выявило взаимосвязи полиморфизма промотора гена *MMP-3*. Варианты 5A5A и 5A6A ассоциировались с более выраженным поражением МПД у пожилых больных в сравнении с 6A6A генотипом. У молодых пациентов не было найдено статистически значимых различий [23]. Полиморфизм 1306 С/Т промотора *MMP-2* влияет на транскрипцию и экспрессию гена и связан с поражением МПД у китайских подростков [24]. При изучении нуклеотидных последовательностей гена ИЛ-6 в финской популяции пациентов с дегенеративным поражением позвоночника обнаружена ассоциация AA и AT генотипа с ишиалгией [25].

Рецептор витамина D (VDR) играет важную роль в нормальной минерализации и ремоделировании кости. Известно, что наличие tt- или Tt-аллели в гене *VDR* ассоциировано с многоуровневым и тяжелым дегенеративным поражением диска, в том числе с грыжами МПД [26]. Изучают различные полиморфизмы в структуре гена *VDR*: TaqI (tt-Tt-TT), FokI (ff-Ff-FF), ассоциированные с ДД. Рецессивный гомозиготный генотип в обоих случаях определяет более тяжелое поражение диска, чем доминантный [27, 28].

Присутствие ТТ-генотипа гена ИЛ-6 было связано с трехкратным увеличением риска развития выпячивания диска и боли в спине у молодых финских рабочих [29].

Положительная ассоциация между признаками ДД на МРТ и доминантным генотипом (ТТ/СТ/СС) в гене ИЛ-1А выявлена у датских девочек 12–14 лет. В полиморфизме промотора ИЛ-6 С-аллель встречается чаще у подростков с ДД, чем у лиц без нее. Не выявлено взаимосвязей между полиморфизмами генов интерлейкинов и ДД у мальчиков [30].

Варианты кодирования гена *COMT* (катехол-О-метилтрансферазы) могут определять различную болевую чувствительность и ответ на анальгетическую терапию у пациентов с дегенеративным поражением диска и болью в нижней части спины. Лучшие результаты лечения и значительное облегчение болевого синдрома наблюдали у пациентов с гомозиготным АТСА-гаплотипом гена *COMT* [31].

Заключение

Необходимо отметить, что боль в спине, ассоциированная с дегенеративным поражением позвоночника, является объектом пристального внимания исследователей. Изучение вклада структурных нарушений в генез боли в спине, оценка влияния факторов риска позволяют оптимизировать тактику ведения больных и находить новые терапевтические решения, препятствующие прогрессированию болезни. Ассоциации полиморфизмов генов *VDR*, *ACAN*, *COL9*, *ASPN*, *MMP-3*, *IL-1* и *IL-6* с ДД были выявлены в более чем 1 этнической популяции, что позволяет использовать их в качестве мишени генной терапии [32].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Purmessur D., Cornejo M.C., Cho S.K. et al. Notochordal cell-derived therapeutic strategies for discogenic back pain. *Global Spine J* 2013;3(3):201–18.
2. Samartzis D., Cheung K.M. Lumbar intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011;42(4):xi–xii. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.08.001.
3. Westrick E., Sowa G., Kang J. The intervertebral disc: normal, aging, and pathologic. In: Herkowitz H.N., Garfin S.R., Eismont F.J. et al., editors. *Rothman-Simeone the Spine*. 6th edition. Philadelphia: Saunders, 2011. P. 97–128.
4. Marchand F., Ahmed A.M. Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus. *Spine* 1990;15(5):402–10. DOI: 10.1097/00007632-199005000-00011.
5. Urban J.P., Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003;5(3):120–30.
6. Eyre D.R., Wu J.J., Fernandes R.J. et al. Recent developments in cartilage research: matrix biology of the collagen II/IX/XI heterofibril network. *Biochem Soc Trans* 2002;30 (Pt 6):893–9.
7. Wang C., Gonzales S., Levene H. et al. Energy metabolism of intervertebral disc under mechanical loading. *J Orthop Res* 2013;31(11):1733–8. DOI: 10.1002/jor.22436.
8. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине, ассоциированная с дегенерацией межпозвонкового диска: морфологические, генетические и клинко-инструментальные аспекты. *Клиницист* 2011;5(2):13–9. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Shvyreva N.M., Egorova V.A. Back pain associated with degeneration of the intervertebral disc: morphological, genetic and clinical-instrumental aspects. *Klinitsist* = *The Clinician* 2011;5(2):13–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-13-19.
9. Boos N., Weissbach S., Rohrbach H. et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 2002;27(23):2631–44.
10. Inoue N., Espinoza Orias A.A. Biomechanics of intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2011;42(4):487–99. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.07.001.
11. Kushchayev S.V., Glushko T., Jarraya M. et al. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging* 2018;9(2):253–74.
12. Videman T., Sarna S., Battie M.C. et al. The long-term effects of physical loading and exercise lifestyles on back-related symptoms, disability, and spinal pathology among men. *Spine* 1995;20(6):699–709.

13. Liuke M., Solovieva S., Lamminen A. et al. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes.* 2005;29(8):903–8.
14. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):461S–5S.
15. Videman T., Saarela J., Kaprio J. et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):470–81.
16. Kalichman L., Hunter D.J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes. *Joint Bone Spine* 2008;75(4):388–96.
17. Solovieva S., Lohiniiva J., Leino-Arjas P. et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J* 2006;15(5):613–9.
18. Battié M.C., Videman T., Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine* 2004;29(23):2679–90.
19. Kawaguchi Y., Osada R., Kanamori M. et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999;24(23):2456–60.
20. Solovieva S., Noponen N., Männikkö M. et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration. *Spine* 2007;32(16):1700–5.
21. Roughley P., Martens D., Rantakokko J. et al. The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cell Mater* 2006;11:1–7.
22. Tilkeridis C., Bei T., Garantziotis S., Stratakis C.A. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet* 2005;42(7):e44.
23. Takahashi M., Haro H., Wakabayashi Y. et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(4):491–5.
24. Dong D.M., Yao M., Liu B. et al. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults. *Eur Spine J* 2007;16(11):1958–61.
25. Noponen-Hietala N., Virtanen I., Karttunen R. et al. Genetic variations in IL-6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica. *Pain* 2005;114(1–2):186–94.
26. Kawaguchi Y., Kanamori M., Ishihara H. et al. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(11):2022–8.
27. Videman T., Gibbons L.E., Battié M.C. et al. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine* 2001;26(3):E7–E12.
28. Eser B., Cora T., Eser O. et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):313–7.
29. Solovieva S., Kouhia S., Leino-Arjas P. et al. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology* 2004;15(5):626–33.
30. Eskola P.J., Kjaer P., Daavittila I.M. et al. Genetic risk factors of disc degeneration among 12–14-year-old Danish children: a population study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010;1(2):158–65.
31. Dai F., Belfer I., Schwartz C.E. et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J* 2010;10(11):949–57.
32. Mayer J.E., Iatridis J.C., Chan D. et al. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J* 2013;13(3):299–317.

ORCID авторов

Н.А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Н.Г. Правдюк: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

ORCID of authors

N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

N.G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.05.2018. **Принята в печать:** 17.05.2018.

Article received: 11.05.2018. **Accepted for publication:** 17.05.2018.

ПОКАЗАНИЯ К РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА – ВСЕ ЛИ ОНИ РАВНОЦЕННО ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРИ ВЫБОРЕ ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА?

А.С. Коротин, А.Р. Киселев, Ю.В. Попова, О.М. Посненкова, В.И. Гриднев

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Алексей Сергеевич Коротин a.s.korotin@gmail.com

Цель исследования — выявление взаимосвязи между наличием отдельных показаний к реваскуляризации миокарда и их сочетанием с выбором стратегии лечения (инвазивная или консервативная) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) за период 2012–2015 гг.

Материалы и методы. Проанализированы ретроспективные данные 1196 пациентов (средний возраст $52,5 \pm 8,4$ года; 77,0 % мужчины) из регистра больных стабильной ИБС (2012–2015 гг.), у которых имелись отдельные показания к реваскуляризации миокарда согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2014 г. и их сочетания. Пациенты разделены на 2 группы: с инвазивной ($n = 481$, без учета способа реваскуляризации) и консервативной ($n = 715$) стратегией лечения.

Результаты. Наиболее распространенным показанием к реваскуляризации миокарда было наличие любого коронарного стеноза в сочетании с лимитирующей стенокардией на фоне оптимальной медикаментозной терапии (88,1 % в группе инвазивного лечения, 94,3 % в группе консервативной терапии, $p < 0,001$). У половины пациентов обеих групп это показание встречалось изолированно, у остальных — в сочетании с другими показаниями к оперативному лечению. Среди комбинаций показаний статистически значимые различия между группами показали следующие: стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) >50 % + стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) >50 % + лимитирующая стенокардия встречались у 1,5 % больных в группе инвазивного лечения против 3,8 % при консервативной стратегии ($p = 0,020$), проксимальный стеноз ПНА чаще встречался среди прооперированных пациентов (10,6 % против 4,6 % в группе консервативного лечения, $p < 0,001$), двух- и трехсосудистое поражение + фракция выброса левого желудочка <40 % + лимитирующая стенокардия также чаще встречались в группе инвазивного лечения (2,5 % против 0,6 % в группе консервативной стратегии, $p = 0,006$). Остальные показания к реваскуляризации миокарда и их комбинации встречались одинаково часто в обеих группах.

Заключение. Наличие изолированного поражения проксимального сегмента ПНА или многососудистого поражения со сниженной функцией левого желудочка и лимитирующей стенокардией было ассоциировано с выбором инвазивной стратегии у пациентов со стабильной ИБС (данные за 2012–2015 гг.). Поражение ствола ЛКА, сочетающееся со стенозом проксимального сегмента ПНА и лимитирующей стенокардией, требующее проведения коронарного шунтирования, было связано с выбором консервативной стратегии. Почти у половины пациентов (48,6 %) реваскуляризация миокарда выполнялась для улучшения качества жизни.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, показания к реваскуляризации, качество медицинской помощи, клинические рекомендации, стратегия лечения, врачебные решения, клинический аудит, высокотехнологичная медицинская помощь, регистры сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования: Коротин А.С., Киселев А.Р., Попова Ю.В. и др. Показания к реваскуляризации миокарда — все ли они равноценно используются при выборе инвазивной стратегии у больных стабильной ишемической болезнью сердца? Клиницист 2017;11 (3–4):23–33.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-23-33

INDICATIONS FOR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION – ARE THEY USING EQUALLY FOR CHOOSING OF INVASIVE STRATEGY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE?

A.S. Korotin, A.R. Kiselev, Yu. V. Popova, O.M. Posnenkova. V.I. Gridnev

Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia;
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

The **purpose** was to reveal the value of separate indications for myocardial revascularization as well as their combinations for choosing invasive or conservative strategy of treatment in patients with stable coronary artery disease (CAD) during 2012–2015 years.

Materials and methods. The retrospective data of 1196 patients (mean age: 52.5 ± 8.4 years; 77,0 % men) were analyzed, from the register of patients with stable CAD (2012–2015 years), who had separate indications for myocardial revascularization and their combination. Patients were divided into 2 groups: with an invasive ($n = 481$ patients without considering the revascularization method) and conservative ($n = 715$ patients) treatment strategy. Indications for revascularization are taken from the recommendations of the European Society of Cardiology 2014.

Results. The most common indication for myocardial revascularization was the presence of any coronary stenosis in combination with the limiting angina in the context of optimal medication (88.1 % in the invasive treatment group, 94.3 % in the conservative therapy group, $p < 0.001$). In half of the patients in both groups this indication was found in isolation, in the rest – in combination with other indications for surgical treatment. Among the combinations of indications, significant differences between the groups showed the following. Stenosis of the LM >50 % + proximal stenosis LAD >50 % + limiting angina pectoris occurred in 1.5 % of the patients in the invasive treatment group versus 3.8 % with the conservative strategy ($p = 0.020$). Proximal stenosis LAD >50 % was more common among operated patients (10.6 % vs 4.6 % in the conservative treatment group, $p < 0.001$). Two- and three-vessel lesions + ejection fraction LV <40 % + limiting angina pectoris also occurred more frequently in the invasive treatment group (2.5 % vs 0.6 % in the conservative strategy group, $p = 0.006$). The remaining indications for myocardial revascularization and their combination were equally common in both groups.

Conclusion. The presence of isolated proximal LAD stenosis or multivessel lesion with reduced left ventricular function accompanied with limiting angina was associated with the choice of invasive strategy in patients with stable CAD (data for 2012–2015 years). The lesion LM combined with proximal stenosis LAD and limiting angina pectoris and requiring coronary artery bypass grafting was associated with the choice of a conservative strategy. Almost half of the patients (48.6 %) had revascularization to improve the quality of life.

Key word: stable coronary artery disease, revascularization, indications for revascularization, quality of care, clinical guidelines, strategy of treatment, medical decisions, clinical audit, high-tech medical care, registries of cardiovascular diseases

For citation: Korotin A.S., Kiselev A.R., Popova Yu.V. et al. Indications for myocardial revascularization – are they using equally for choosing of invasive strategy in patients with stable coronary artery disease? *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):23–33.

Введение

Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) базируется на принципе оптимальной медикаментозной терапии, которая должна включать препараты, улучшающие прогноз

(антиагреганты, статины) и хотя бы один антиангинальный препарат. Реваскуляризация миокарда показана при сохранении симптомов на фоне оптимальной медикаментозной терапии, а также с целью улучшения прогноза [1]. Проведение коронарного

Таблица 1. Показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией или безболевого ишемией миокарда

Table 1. Indications for revascularization in patients with stable angina or silent myocardial ischemia

Выраженность ИБС (анатомическая или функциональная) Severity of IHD (anatomical or functional)		Класс рекомендаций Recommendation class	Уровень доказательности Evidence level
Для улучшения прогноза For improved prognosis	Стеноз ствола ЛКА >50 % LMCA stenosis >50 %	I	A
	Проксимальный стеноз передней нисходящей артерии >50 % Proximal left anterior descending artery stenosis >50 %	I	A
	Двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %) Two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %)	I	A
	Большая площадь ишемии (>10 % ЛЖ) Large ischemia area (>10 % LV)	I	B
	Одна работающая артерия со стенозом >50 % One working artery with stenosis >50 %	I	C
Для улучшения качества жизни (уменьшения симптомов ИБС) For improved quality of life (abated IHD symptoms)	Любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающих на терапию Any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy	I	A

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ЛКА – левая коронарная артерия; ФВ – фракция выброса.

Note. IHD – ischemic heart disease; LV – left ventricle; LMCA – left main coronary artery; EF – ejection fraction.

Таблица 2. Клинические сценарии наличия показаний к реваскуляризации миокарда

Table 2. Clinical scenarios for indications for revascularization

Клинический сценарий Clinical scenario	Показание Indication
Клинический сценарий № 1 Clinical scenario # 1	Стеноз ствола ЛКА >50 % LMCA stenosis >50 %
Клинический сценарий № 2 Clinical scenario # 2	Проксимальный стеноз ПНА >50 % Proximal LAD stenosis >50 %
Клинический сценарий № 3 Clinical scenario # 3	Двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %) Two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %)
Клинический сценарий № 4 Clinical scenario # 4	Коронарный стеноз >50 %, не связанный с поражением ствола ЛКА и проксимального сегмента ПНА, у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающих на терапию Coronary stenosis >50 % not associated with LMCA and proximal LAD disease in patients with preserved LV EF and limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 5 Clinical scenario # 5	Стеноз ствола ЛКА >50 % + проксимальный стеноз ПНА >50 % LMCA stenosis >50 % + proximal LAD stenosis >50 %
Клинический сценарий № 6 Clinical scenario # 6	Стеноз ствола ЛКА >50 % + двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %) LMCA stenosis >50 % + two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %)
Клинический сценарий № 7 Clinical scenario # 7	Стеноз ствола ЛКА >50 % + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающие на терапию LMCA stenosis >50 % + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 8 Clinical scenario # 8	Проксимальный стеноз ПНА >50% + двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) Proximal LAD stenosis >50 % + two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %)
Клинический сценарий № 9 Clinical scenario # 9	Проксимальный стеноз ПНА >50 % + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающие на терапию Proximal LAD stenosis >50 % + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 10 Clinical scenario # 10	Двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающие на терапию Two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %) + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 11 Clinical scenario # 11	Стеноз ствола ЛКА >50 % + проксимальный стеноз ПНА >50 % + двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %) LMCA stenosis >50 % + proximal LAD stenosis >50 % + two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %)
Клинический сценарий № 12 Clinical scenario # 12	Стеноз ствола ЛКА >50 % + проксимальный стеноз ПНА >50 % + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающих на терапию LMCA stenosis >50 % + proximal LAD stenosis >50 % + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 13 Clinical scenario # 13	Стеноз ствола ЛКА >50 % + двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающие на терапию LMCA stenosis >50 % + two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %) + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 14 Clinical scenario # 14	Проксимальный стеноз ПНА >50 % + двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %) + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающие на терапию Proximal LAD stenosis >50 % + two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %) + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy
Клинический сценарий № 15 Clinical scenario # 15	Стеноз ствола ЛКА >50 % + проксимальный стеноз ПНА >50 % + двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) + любой коронарный стеноз >50 % при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающие на терапию LMCA stenosis >50 % + proximal LAD stenosis >50 % + two- or three-vessel disease with stenosis >50 % and impaired LV function (LV EF <40 %) + any coronary stenosis >50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy

Примечание. ЛЖ — левый желудочек; ЛКА — левая коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия; ФВ — фракция выброса.

Note. LV — left ventricle; LMCA — left main coronary artery; LAD — left anterior descending coronary artery; EF — ejection fraction.

Таблица 3. Основные клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование

Table 3. Main clinical and demographic characteristics of the patients included in the study

Показатель Characteristic	Группа реваскуляризации Revascularization group	Группа консервативной терапии Conservative therapy group	Уровень <i>p</i> <i>p</i> level
Демографические данные Demographic data			
Возраст, М ± SD, лет Age, M ± SD, years	53,3 ± 8,8	52,0 ± 8,0	0,008
Мужской пол, % (n/N) Males, % (n/N)	80,0 (385/481)	75,0 (536/715)	0,044
Жалобы, % (n/N) Complaints, % (n/N)			
Боли в груди/дискомфорт Chest pain/discomfort	93,0 (430/462)	97,6 (698/715)	>0,001
Типичный болевой синдром Typical pain syndrome	67,9 (292/430)	73,8 (515/698)	0,033
Анамнез, % (n/N) Medical history, % (n/N)			
Курение Smoking	27,6 (104/376)	32,6 (181/555)	0,104
Стенокардия Angina	93,8 (451/481)	97,6 (698/715)	>0,001
Функциональный класс стенокардии: Angina functional class:	6,0 (27/451)	3,4 (24/698)	
I ФК FC I	55,2 (249/451)	59,8 (417/698)	0,037
II ФК FC II	37,9 (171 из 451)	36,7 (256 из 698)	0,385
III ФК FC III	37,9 (171 of 451)	36,7 (256 of 698)	0,681
IV ФК FC IV	0,9 (4/451)	0,1 (1/698)	0,039
Перенесенный инфаркт миокарда Previous myocardial infarction	65,5 (315/481)	59,4 (425/715)	0,033
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	91,9 (442/481)	93,6 (669/715)	0,261
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	89,2 (427/481)	96,9 (693/715)	>0,001
Класс хронической сердечной недостаточности по NYHA: NYHA chronic heart failure class:	30,0 (129/429)	14,6 (101/693)	>0,001
I ФК FC I	52,9 (227/429)	66,5 (461/693)	>0,001
II ФК FC II	16,6 (71/429)	18,3 (127/693)	0,468
III ФК FC III	0,5 (2/429)	0,6 (4/693)	0,828
IV ФК FC IV			
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе History of acute cerebrovascular accident	6,5 (31/481)	4,1 (29/715)	0,064
Атеросклеротическое поражение периферических артерий Atherosclerosis of the peripheral arteries	11,4 (55/481)	16,4 (117/715)	0,159
Сахарный диабет Diabetes mellitus	16,0 (77/481)	20,7 (148/715)	0,042

Показатель Characteristic	Группа реваскуляризации Revascularization group	Группа консервативной терапии Conservative therapy group	Уровень p p level
Данные объективного осмотра Objective examination data			
Систолическое артериальное давление, $M \pm SD$, мм рт. ст. Systolic arterial pressure, $M \pm SD$, mmHg	126,4 $\pm$ 36,5	131,3 $\pm$ 27,9	0,008
Диастолическое артериальное давление, $M \pm SD$, мм рт. ст. Diastolic arterial pressure, $M \pm SD$, mmHg	82,2 $\pm$ 10,4	83,3 $\pm$ 9,8	0,060
Частота сердечных сокращений, $M \pm SD$, уд/мин Heart rate, $M \pm SD$, bpm	68,1 $\pm$ 8,2	69,1 $\pm$ 8,7	0,046
Индекс массы тела, Me (25 %; 75 %), кг/м ² Body mass index, Me (25 %; 75 %), kg/m ²	28,9 (26,0; 32,6)	28,5 (25,9; 31,6)	0,240

Примечание. N — число пациентов, у которых оценен признак; n — число пациентов, имеющих положительное значение признака; $ФК$ — функциональный класс.

Note. N — number of patients with a determined characteristic; n — number of patients with positive value of the characteristic; FC — functional class.

шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) уменьшает выраженность симптомов ишемии миокарда и снижает потребность пациентов в экстренных операциях по реваскуляризации миокарда [2]. Положительное влияние на прогноз пациентов с ИБС, в частности со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и многососудистым поражением, убедительно доказано для КШ [3, 4]. Единого мнения о влиянии ЧКВ на прогноз пациентов со стабильными формами ИБС нет [5, 6]. Исследования в этом направлении продолжаются [7].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов 2014 г. по реваскуляризации миокарда (предыдущая редакция вышла в свет в 2010 г.) инвазивная стратегия применяется с целью улучшения прогноза, а также для улучшения качества жизни больных (табл. 1) [8]. Ключевые показания для реваскуляризации миокарда в рекомендациях 2014 г. остались прежними (за исключением 3 показаний из редакции 2010 г., которые были исключены при пересмотре).

Как следует из рекомендаций, наибольшую пользу от реваскуляризации в виде улучшения прогноза жизни должны получать пациенты со стенозом ствола ЛКА, стенозом передней нисходящей артерии (ПНА), а также пациенты с многососудистым поражением и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). В реальной клинической практике пациенты с более тяжелым клиническим статусом зачастую не получают своевременной реваскуляризации, что обуславливает низкое качество жизни и значительно более плохой прогноз у данной категории больных [9].

Цель настоящего исследования — выявить взаимосвязь между наличием у пациента отдельных показаний к реваскуляризации миокарда и их сочетаний и выбором инвазивной стратегии лечения ИБС по данным федерального регистра за 2012–2015 гг.

Материалы и методы

Проанализированы данные 1196 пациентов, страдающих стабильными формами ИБС (средний возраст 52,5 $\pm$ 8,4 года; 77,0 % мужчины). Источником данных послужил федеральный регистр больных ИБС [10]. Критериями включения являлись:

- обращение пациента за медицинской помощью в период с 01.01.2012 по 31.12.2015 г. включительно;
- диагноз стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда и других стабильных форм ИБС в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (I20.8, I25.0–I25.9);
- возраст 18 лет и старше;
- наличие результата коронарографии за период 2012–2015 гг.;
- наличие результата эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), проведенной не ранее чем за 12 мес до операции реваскуляризации миокарда, при консервативной стратегии — не ранее чем за 12 мес до и не позднее 12 мес после коронарографии;
- наличие хотя бы одного из рекомендованных показаний для реваскуляризации миокарда с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A.

Таблица 4. Результаты дополнительных методов исследования больных, включенных в исследование

Table 4. Results of additional methods of examination of the patients included in the study

Показатель Characteristic	Группа реваскуляризации Revascularization group	Группа консервативной терапии Conservative therapy group	Уровень <i>p</i> <i>p</i> level
Инструментальное обследование Instrumental examination			
Фракция выброса левого желудочка, Ме (25 %; 75 %), % Left ventricle ejection fraction, Me (25 %; 75 %), %	59,0 (54,0; 66,0)	58,6 (53,0; 65,0)	0,177
ЭКГ-признаки перенесенного Q-инфаркта миокарда, % (n/N) ECG evidence of Q-wave myocardial infarction, % (n/N)	28,3 (136/481)	17,5 (125/715)	>0,001
Проба ЭКГ с физической нагрузкой, % (n/N) Exercise ECG, % (n/N)	14,8 (71/481)	4,3 (31/715)	>0,001
Положительный результат пробы ЭКГ с физической нагрузкой, % (n/N) Positive results of exercise ECG, % (n/N)	38,2 (13/34)	60,0 (9/15)	>0,001
Лабораторные тесты Lab tests			
Уровень гемоглобина, Ме (25 %; 75 %), г/л Hemoglobin level, Me (25 %; 75 %), g/l	144 (133; 153)	143 (133; 153)	0,797
Уровень глюкозы плазмы крови, Ме (25 %; 75 %), ммоль/л Plasma glucose level, Me (25 %; 75 %), mmol/l	5,4 (4,8; 6,2)	5,3 (4,7; 6,2)	0,111
Холестерин ЛПНП сыворотки крови, Ме (25 %; 75 %), мг/дл Serum LDL cholesterol level, Me (25 %; 75 %), mg/dl	115,5 (91,1; 129,8)	112,4 (84,5; 130,6)	0,204
Холестерин ЛПВП сыворотки крови, Ме (25 %; 75 %), мг/дл Serum HDL cholesterol level, Me (25 %; 75 %), mg/dl	45,0 (39,0; 50,0)	47,1 (38; 50)	0,816
Триглицериды сыворотки крови, Ме (25 %; 75 %), мг/дл Serum triglyceride level, Me (25 %; 75 %), mg/dl	116,9 (85,1; 166,7)	128,1 (93,9; 166,7)	0,076
Общий холестерин сыворотки крови, Ме (25 %; 75 %), мг/дл Total serum cholesterol, Me (25 %; 75 %), mg/dl	175,0 (146,5; 210,9)	183,7 (151,2; 217,1)	0,079
Уровень креатинина сыворотки крови, Ме (25 %; 75 %), мг/дл Serum creatinine level, Me (25 %; 75 %), mg/dl	88,0 (73,0; 96,8)	88,0 (70,4; 96,8)	0,131
СКФ, Ме (25 %; 75 %), мл/мин GFR, Me (25 %; 75 %), ml/min	104 (89,7; 121,5)	97,7 (82,5; 116,2)	>0,001

Примечание. N — число пациентов, у которых оценен признак; n — число пациентов, имеющих положительное значение признака; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЭКГ — электрокардиография.

Note. N — number of patients with a determined characteristic; n — number of patients with positive value of the characteristic; HDL — high-density lipoproteins; LDL — low density lipoproteins; GFR — glomerular filtration rate; ECG — electrocardiography.

Исключались пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии в течение предшествующих 30 дней.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа оперативного лечения ($n = 481$; 40,2 % от общего числа пациентов); группа консервативного лечения ($n = 715$; 59,8 % от общего числа пациентов). В группе консервативной терапии назначалась лекарственная терапия и выдавались рекомендации по немедикаментозной коррекции факторов риска ИБС.

За лимитирующую стенокардию (т. е. ограничивающей повседневную активность пациента) принята

стенокардия напряжения II–IV ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества [11]. Был проведен анализ частоты встречаемости отдельных показаний к коронарной реваскуляризации с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A.

На основании 4 базовых показаний с учетом всех их возможных комбинаций были разработаны 15 клинических сценариев, которые характеризовали особенности течения ИБС у конкретного пациента (табл. 2).

Определялась частота встречаемости каждого из сценариев в изучаемой группе. Статистическую обработку результатов проводили с использованием

Таблица 5. Влияние наличия показания к реваскуляризации миокарда на выбор инвазивной стратегии у пациентов со стабильной ИБС

Table 5. Effect of indication for myocardial revascularization on selection of invasive strategy in patients with stable IHD

Показание к реваскуляризации Indication for revascularization	Группа оперативно- го лечения Surgery group	Группа консерва- тивного лечения Conservative treatment group	Уровень p p level
Стеноз ствола ЛКА >50 %, % (n/N) LMCA stenosis > 50 %, % (n/N)	6,0 (29/481)	9,4 (67/715)	0,034
Проксимальный стеноз передней нисходящей артерии >50 %, % (n/N) Proximal left anterior descending coronary artery stenosis > 50 %, % (n/N)	45,1 (214/481)	41,4 (296/715)	0,205
Двух- или трехсосудистое поражение со стенозом >50 % с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40 %), % (n/N) Two- or three-vessel disease with stenosis > 50 % and impaired LV function (LV EF < 40 %), % (n/N)	4,8 (23/481)	3,1 (22/715)	0,131
Любой коронарный стеноз >50% при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающий на терапию, % (n/N) Any coronary stenosis > 50 % with limiting angina or its equivalents not responding to therapy, % (n/N)	88,1 (424/481)	94,3 (674/715)	<0,001

Примечание. N — число пациентов, у которых оценен признак; n — число пациентов, имеющих положительное значение признака; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛЖ — левый желудочек; ЛКА — левая коронарная артерия; ФВ — фракция выброса.

Note. N — number of patients with a determined characteristic; n — number of patients with positive value of the characteristic; IHD — ischemic heart disease; LV — left ventricle; LMCA — left main coronary artery; EF — ejection fraction.

пакета Statistica 6.0. Для бинарных показателей (типа «имеется/отсутствует») определялась частота их распространённости (в процентах). Сравнение частот распространения показателей выполняли на основе критерия хи-квадрат. Для количественных показателей с нормальным распределением определялось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, определялись медиана и квартильный диапазон — Me (25 %; 75 %). Надёжность используемых статистических оценок принималась не менее 95 %.

Результаты

В обеих группах преобладали мужчины: 80,0 % в группе реваскуляризации, 75,0 % в группе консервативной терапии ($p = 0,044$). Средний возраст пациентов с проведенной операцией составил $53,3 \pm 8,8$ года, в группе консервативной терапии — $52,0 \pm 8,0$ года, $p = 0,008$. Большинство пациентов имели нормальную ФВ ЛЖ. Подробная клиническая характеристика представлена в табл. 3 и 4.

Реваскуляризация миокарда чаще проводилась путем выполнения ЧКВ — у 80,3 % в группе оперативного лечения (386 из 481 пациентов); 16,8 % (81 из 481) пациентов подверглись проведению КШ. У 2,9 % (14 из 481) на разных этапах лечения проводилось и ЧКВ, и КШ.

Была исследована распространённость отдельных показаний к реваскуляризации миокарда в группах оперативного и консервативного лечения. В группе консервативного лечения значительно чаще

встречались пациенты с наличием стеноза ствола ЛКА (9,4 % в группе консервативного лечения против 6,0 % в группе оперативного лечения, $p = 0,034$), а также с лимитирующей стенокардией и наличием стеноза более 50 % любой коронарной артерии (94,3 % в группе консервативного лечения против 88,1 % в группе оперативного лечения, $p < 0,001$) (табл. 5).

Очевидно, что у пациента могут встречаться как отдельные показания к реваскуляризации, так и их различные сочетания. В связи с этим был проведен анализ частоты встречаемости различных комбинаций показаний к реваскуляризации — клинических сценариев у больных ИБС в группах оперативного лечения и консервативной терапии.

Установлено, что клинические сценарии № 8 и 11 в изучаемой выборке не встречались. Клинические сценарии № 6 и 15 были выявлены только у пациентов одной из групп.

Чаще всего в обеих группах встречались больные со сценарием № 4 (см. табл. 2) — 48,6 % в группе оперативного лечения и 52,0 % в группе консервативной терапии. У 30,3 % пациентов группы оперативного лечения и 31,3 % пациентов группы консервативного лечения было выявлено сочетание проксимального стеноза ПНА с лимитирующей стенокардией (сценарий № 9). Статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости этих сценариев не выявлено.

Реваскуляризация миокарда значительно чаще проводилась пациентам со сценариями № 2

(проксимальный стеноз ПНА $>50\%$) и №10 (двух- или трехсосудистое поражение со стенозом $>50\%$ с нарушением функции ЛЖ при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающий на терапию). При сценарии №292 % операций выполнено путем ЧКВ, при сценарии №10 50 % операций выполнено путем КШ. Консервативная стратегия лечения чаще использовалась у пациентов со сценарием №12 (стеноз ствола ЛКА $>50\%$ + проксимальный стеноз ПНА $>50\%$ + наличие лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов без ответа на терапию). У пациентов с этими сценариями основным методом оперативного лечения является проведение КШ — в 71,5 % случаев. Значимой разницы между другими сценариями не выявлено. В табл. 6 представлена распространенность клинических сценариев в обеих группах, а для группы оперативного лечения указаны способы проведения реваскуляризации.

Обсуждение

Рекомендации Европейского общества кардиологов содержат перечень показаний к реваскуляризации миокарда (см. табл. 1) и пункт с рекомендациями по выбору метода реваскуляризации (КШ или ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС, коронарной анатомией, подходящей обоим методам, и низкой прогнозируемой хирургической смертностью.

Предложенные в данном исследовании клинические сценарии базируются на рекомендациях Европейского кардиологического общества. Они позволяют изучить распространенность показаний к реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС и определить их влияние на выполнение реваскуляризации миокарда в реальной клинической практике. Установлено, что около половины включенных в исследование пациентов имели несколько показаний к оперативному лечению коронарной патологии.

Полученные данные свидетельствуют о тяжелом поражении коронарных артерий в исследуемых группах. По нашим данным, стеноз ствола ЛКА встречался у 8 % всех больных (9,4 % в группе консервативной терапии). Частота встречаемости стеноза ствола ЛКА, по данным иностранной литературы, колеблется от 3 до 5 % [12]. В регистре Тюменского кардиологического центра стеноз ствола ЛКА был выявлен у 6 % пациентов. КШ является одной из самых безопасных и часто выполняемых кардиохирургических операций. Несмотря на это, многие пациенты не подвергаются оперативному лечению. По данным В.А. Кузнецова и соавт., недостаточное выполнение реваскуляризации миокарда у пациентов с поражением ствола ЛКА может быть связано с клиническими причинами (наличие противопоказаний, высокие интраоперационные риски), отсутствие технической возможности, а также отказом пациентов от операции [13].

По данным Р.И. Литвиенко и соавт., у 64,8 % пациентов имеется поражение одного из сегментов ПНА [14]. В исследуемой выборке прогностически неблагоприятное поражение проксимального сегмента ПНА встречалось у 42,6 % больных, что также свидетельствует о тяжести течения атеросклероза коронарных артерий у обследуемых больных. Сравнение распространенности многососудистого поражения в исследуемой группе с данными других авторов затруднительно, так как нами был использован комбинированный показатель, включающий результат выполнения эхокардиографии.

Наличие лимитирующей стенокардии (или ее эквивалентов) на фоне оптимальной медикаментозной терапии у пациента с коронарным стенозом $>50\%$ является самым распространенным показанием для проведения коронарной реваскуляризации. По результатам нашего исследования она присутствует у 91,8 % пациентов. При этом у 50,7 % (значение получено путем усреднения частоты встречаемости сценария №4 в обеих группах пациентов (табл. 6)) лимитирующая стенокардия является единственным показанием для проведения коронарного вмешательства. В настоящее время нет доказательств положительного влияния инвазивной стратегии на прогноз жизни при данном сценарии [1].

Проведенный анализ позволил выявить клинико-анатомические сценарии, которые связаны с проведением коронарного вмешательства или отказом от него. Было установлено, что инвазивная стратегия лечения ИБС чаще использовалась при поражении проксимального сегмента ПНА (сценарий №2), наличие которого при первоначальном анализе не оказывало влияния на проведение реваскуляризации миокарда. Операция чаще проводилась путем ЧКВ — малоинвазивного метода, при котором риски осложнений невысоки. Кроме того, ЧКВ могло выполняться как завершающий этап диагностической коронарографии. Стеноз ствола ЛКА оказывал наиболее важное влияние на выбор консервативной стратегии лечения только при сочетании со стенозом проксимального сегмента ПНА и лимитирующей стенокардией (сценарий №12). Данная клиническая ситуация требует операции КШ, проведение которой связано с техническими сложностями и более высокими рисками интра- и послеоперационных осложнений. Таким образом, можно предположить, что выбор стратегии ведения больных ИБС (по данным федерального регистра за 2012–2015 гг.) был обусловлен не только клинико-анатомическими особенностями пациента, но и доступностью необходимого способа реваскуляризации, а также риском возможных осложнений.

Заключение

Установлено, что около половины включенных в исследование пациентов со стабильной ИБС, обратившихся за медицинской помощью в период

Таблица 6. Распространенность клинических сценариев в группе оперативного и в группе консервативного лечения

Table 6. Incidence of clinical scenarios in the surgery and conservative treatment groups

Показатель Characteristic	Группа оперативного лечения, % (n/N) Surgery group, % (n/N)			Группа консервативного лечения, % Conservative treatment group, %	Уровень p p level
	ЧКВ PCI	КШ CBS	ЧКВ + КШ PCI + CBS		
Клинический сценарий № 1 Clinical scenario # 1	0,8 (4/481)			0,3 (2/715)	0,230
	75	25	0		
Клинический сценарий № 2 Clinical scenario # 2	10,6 (51/481)			4,6 (33/715)	<0,001
	92	6	2		
Клинический сценарий № 3 Clinical scenario # 3	0,2 (1/481)			0,6 (4/715)	0,305
	0	100	0		
Клинический сценарий № 4 Clinical scenario # 4	48,6 (234/481)			52,0 (372/715)	0,249
	85,5	10,7	3,8		
Клинический сценарий № 5 Clinical scenario # 5	0,2 (1/481)			0,1 (1/715)	0,305
	100	0	0		
Клинический сценарий № 6 Clinical scenario # 6	0			0,1 (1/715)	—
	0	0	0		
Клинический сценарий № 7 Clinical scenario # 7	3,1 (15/481)			4,8 (34/715)	0,147
	46,7	53,3	0		
Клинический сценарий № 8 Clinical scenario # 8	0			0	—
	0	0	0		
Клинический сценарий № 9 Clinical scenario # 9	30,4 (146/481)			31,3 (224/715)	0,741
	80,8	17,8	1,4		
Клинический сценарий № 10 Clinical scenario # 10	2,5 (12/481)			0,6 (4/715)	0,006
	33,3	50	16,7		
Клинический сценарий № 11 Clinical scenario # 11	0			0	—
	0	0	0		
Клинический сценарий № 12 Clinical scenario # 12	1,5 (7/481)			3,8 (27/715)	0,020
	28,5	71,5	0		
Клинический сценарий № 13 Clinical scenario # 13	0,2 (1/481)			0,3 (2/715)	0,739
	100	0	0		
Клинический сценарий № 14 Clinical scenario # 14	1,7 (8/481)			1,5 (11/715)	0,786
	50	50	0		
Клинический сценарий № 15 Clinical scenario # 15	0,2 (1/481)			0	—
	100	0	0		

Примечание. N — число пациентов, у которых оценен признак; n — число пациентов, имеющих положительное значение признака; КШ — коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Note. N — number of patients with a determined characteristic, n — number of patients with positive value of the characteristic; CBS — coronary bypass surgery; PCI — percutaneous coronary intervention.

2012–2015 гг., имели одновременно несколько показаний к реваскуляризации миокарда. Сценарный подход, основанный на комбинации различных базовых показаний к реваскуляризации миокарда в зависимости от особенностей течения ИБС у конкретного пациента, позволил более детально оценить значение отдельных показаний. Решение об оперативном лечении было связано с особенностями коронарной анатомии и приемлемыми способами реваскуляризации миокарда. ЧКВ чаще подвергались пациенты с изолированным поражением проксимального сегмента ПНА (сценарий № 2). Также инвазивная стратегия чаще применялась у пациентов с многососудистым поражением и сниженной фракцией выброса

при отсутствии стенозов ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА (сценарий № 10). Сценарий № 12, как и другие сценарии с поражением ствола ЛКА и требующие выполнения КШ, был связан с частым отказом от реваскуляризации миокарда. Отметим, что почти у половины пациентов (48,6 %) реваскуляризация выполнялась для улучшения качества жизни при отсутствии показаний к реваскуляризации с доказанным влиянием на прогноз для жизни (сценарий № 4). Таким образом, проблема обоснованности выбора стратегии лечения больных со стабильной ИБС сохранила свою актуальность спустя несколько лет после выхода в свет первых клинических рекомендаций (2010 г.).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296.
- De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367(11):991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):503–16. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
- Purnani S., Korley F., Gopaul R. et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(4):476–90. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954.
- What is the ISCHEMIA Study? URL access mode: <https://www.ischemiatrial.org/> (дата обращения 17.04.2017).
- Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91963-1.
- Deb S., Wijesundera H.C., Ko D.T. et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013;310(19):2086–95. DOI: 10.1001/jama.2013.281718.
- Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACT). *European Heart Journal* 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- Коротин А.С., Попова Ю.В., Генкал Е.Н. и др. Оценка выполнения реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, ассоциированные с выбором инвазивной стратегии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(4):18–24. [Korotin A.S., Popova Yu.V., Genkal E.N. et al. Evaluation of myocardial revascularization in stable coronary heart disease patients and factors associated with invasive strategy choice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention 2017;16(4):18–24. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-18-24.
- Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардио-ИТ* 2014;(1):0202. DOI: 10.15275/cardioit.2014.0202. [Oshchepkova E.V., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I. et al. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT* 2014;1:0202. (In Russ.).]
- Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54(3):522–3. PMID: 947585.
- Park S.J., Park D.W. Percutaneous coronary intervention with stent implantation versus coronary artery bypass surgery for treatment of left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Intervent* 2009;2(1):59–68. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.831701.
- Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Зырянов И.П. и др. Клинико-функциональная характеристика и лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в реальной клинической практике. *Кардиология* 2014;54(1):55–60. [Kuznetsov V.A., Bessonov I.S., Zyryanov I.P. et al. Clinical and functional characteristics and treatment of patients with lesion of the left coronary artery trunk in real clinical practice. *Kardiologiya* = Cardiology 2014;54(1):55–60. (In Russ.).] DOI: 10.18565/cardio.2014.1.55-60.
- Литвиненко Р.И., Свеклина Т.С., Куликов А.Н. и др. Значимость клинических симптомов в диагностике ишемической болезни сердца с учетом особенностей поражения коронарного русла. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2015;4(52):43–6. [Litvinenko R.I., Sveklina T.S., Kulikov A.N. et al. Significance of clinical symptoms in the diagnosis of coronary heart disease, taking into account the characteristics of the lesion of the coronary bed. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2015;4(52):43–6. (In Russ.).]

ORCID авторов

А.С. Коротин: <http://orcid.org/0000-0002-6355-7370>

А.Р. Киселев: <http://orcid.org/0000-0003-3967-3950>

Ю.В. Попова: <http://orcid.org/0000-0002-2402-7588>

О.М. Посненкова: <http://orcid.org/0000-0001-5311-005X>

В.И. Гриднев: <http://orcid.org/0000-0001-6807-7934>

ORCID of authors

A.S.Korotin: <http://orcid.org/0000-0002-6355-7370>

A.R. Kiselev: <http://orcid.org/0000-0003-3967-3950>

Yu.V. Popova: <http://orcid.org/0000-0002-2402-7588>

O.M. Posnenkova: <http://orcid.org/0000-0001-5311-005X>

V.I. Gridnev: <http://orcid.org/0000-0001-6807-7934>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.02.2018. **Принята в печать:** 14.04.2018.

Article received: 05.02.2018. **Accepted for publication:** 14.04.2018.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАННЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

В.В. Базылев, Н.В. Гальцева

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России; Россия, 440071 Пенза, ул. Стасова, 6

Контакты: Надежда Викторовна Гальцева galceva_nadezhda@mail.ru

Цель исследования — изучить эффективность ранней физической реабилитации, проводимой пациентам после коронарного шунтирования на стационарном этапе.

Материалы и методы. В исследование включено 112 пациентов с ишемической болезнью сердца и сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса сердца $>35\%$), перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). В 1-ю группу вошло 60 пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде помимо стандартной программы физической реабилитации проводили контролируемые тренировки на тредмиле. Кардиотренировки интенсивностью 3–6 метаболических эквивалентов (MET) проводили на беговой дорожке до выписки больного из стационара начиная с 3–4-х суток после операции; при этом осуществляли тщательный мониторинг показателей гемодинамики. Во 2-ю (контрольную) группу включили 52 пациента, которым проводили стандартные мероприятия физической реабилитации. По завершении стационарной фазы физической реабилитации все пациенты заполняли опросник SF-36 Health Status Survey.

Результаты. Исходно по клинико-демографическим и периоперационным характеристикам сравниваемые группы достоверно не различались. В завершение программы физической реабилитации по среднему значению общего послеоперационного койко-дня в 1-й (медиана — 8 койко-дней) и 2-й (медиана — 9 койко-дней) группах были получены статистически значимые различия ($p < 0,0001$), говорящие в пользу исследуемой популяции. В 1-й группе толерантность к физическим нагрузкам возросла на 3 MET и составила в общей сложности 6 MET. По результатам опросника SF-36 в группе пациентов, которым проводились кардиотренировки, средние показатели физического, ролевого функционирования, психического здоровья статистически значимо отличались от результатов в контрольной группе (соответственно $p = 0,0038$; $p < 0,0001$; $p = 0,033$).

Заключение. Внедрение в программу физической реабилитации пациентов после АКШ контролируемых кардиотренировок на тредмиле на госпитальном этапе не приводит к увеличению частоты развития осложнений, а использование элементов ранней реабилитации способствует повышению толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, программа ранней физической реабилитации улучшает субъективные показатели самочувствия по данным опросника оценки качества жизни SF-36 и уменьшает продолжительность послеоперационного койко-дня.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, стационарная фаза реабилитации, тренировка на беговой дорожке, кардиореабилитация, тредмил, кардиотренировка, метаболический эквивалент, физическая нагрузка, опросник SF-36

Для цитирования: Базылев В.В., Гальцева Н.В. Результаты ранней физической реабилитации пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Клиницист 2018;13(3–4):34–43.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-34-43

RESULTS OF EARLY PHYSICAL REHABILITATION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

V.V. Bazylev, N.V. Galtseva

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 6 Stasova St., Penza 440071, Russia

The study objective is to examine the effectiveness of physical rehabilitation in patients after coronary bypass surgery at the stationary stage.

Materials and methods. The study included 112 patients with ischemic heart disease and saved systolic function of the left ventricle (heart ejection fraction $>35\%$) after coronary artery bypass surgery (CABS). The first group consisted of 60 patients who received standard program of physical rehabilitation with controlled training on treadmill in early postoperative period. Cardiovascular exercises with intensity of 3–6 metabolic equivalents (MET) started at 3–4 days after surgery on treadmill and continued until discharge from the hospital; simultaneously careful monitoring of hemodynamic parameters was performed. The second (control) group included 52 patients who received standard physical rehabilitation activities. At the end of stationary stage of physical rehabilitation all patients completed the questionnaire SF-36 Health Status Survey.

Results. Initially, according to clinical, demographic and perioperative characteristics the compared groups did not differ statistically. At the end of the program of physical rehabilitation for the average value of the total post-operative bed-day in the first (median was 8) and in the second group (median was 9) statistically significant differences were obtained ($p < 0.0001$), which were in favor of the studied population. In the first group tolerance to physical exertion increased by 3 MET and in general it was 6 MET. According to the results of the questionnaire SF-36 in the group of patients with cardiovascular exercises, the average indexes of physical, role functioning, mental health were significantly different from the results in the control group (accordingly $p = 0.0038$, $p < 0.0001$, $p = 0.033$).

Conclusion. Implementation in the program of physical rehabilitation in patients after CABG controlled cardiovascular exercise on treadmill at a hospital stage does not increase the incidence of complications, and the use of elements of early rehabilitation help to improve tolerance to physical exertion. In addition, the program of early physical rehabilitation improves subjective health parameters according to the questionnaire of life quality assessment SF-36 and reduces the duration of the postoperative bed-day.

Key words: cardiac ischemia, coronary artery bypass surgery, stationary phase of rehabilitation, workout on a treadmill, cardio rehabilitation, treadmill, cardio training, metabolic equivalent of task, exercise stress, questionnaire SF-36

For citation: Bazylev V.V., Galtseva N.V. Results of early physical rehabilitation in patients after coronary artery bypass surgery. *Klinitsist = The Clinician* 2018;13(3–4):34–43.

Введение

После операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов часто наблюдается ряд симптомов, вызванных как непосредственно хирургическим вмешательством, так и ишемической болезнью сердца (ИБС), а последующее возвращение их к повседневной жизни нередко затягивается [1].

На сегодняшний день остается малоизученным вопрос 1-го этапа реабилитации после кардиохирургических вмешательств. Действительно, в обзоре баз данных Cochrane Central, Medline, CINAHL, Web of Science и PEDro не было обнаружено исследований, в которых бы оценивались эффективность и безопасность физических нагрузок на тредмиле в раннем послеоперационном периоде после АКШ [2].

В некоторых реабилитационных центрах пациентам предлагают прохождение амбулаторной программы реабилитации только после 6–12 нед, чтобы обеспечить полное заживление грудины. Неопубликованные данные из Института спортивной медицины, профилактики и реабилитации свидетельствуют о том, что раннее начало адаптированной программы кардиореабилитации (через 1–2 нед после операции) безопасно и ускоряет восстановление, не увеличивая проблем с грудной [3].

В Российских клинических рекомендациях «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика» (2016) рекомендуется начинать реабилитацию на 1-м этапе практически в 1-е сутки после операции (12–24 ч) в виде специального комплекса лечебной физкультуры (ЛФК) и статических дыхательных упражнений, но в них нет упоминания о расширении физических нагрузок в виде тренировок на тредмиле на этапе реабилитации в кардиохирургическом отделении [4].

Протоколы ускоренной реабилитации после операции – Enhanced Recovery After Surgery (ускоренное восстановление после хирургических вмешательств) или Fast-Track Surgery (быстрый путь в хирургии), предложенные проф. Н. Kehlet [5], широко используются в хирургии и продемонстрировали высокую эффективность. Ранняя мобилизация и тренировка скелетных мышц позволяют улучшить функцию дыхания

и тканевую оксигенацию, уменьшить мышечную слабость, снизить риск развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [6]. В связи с развитием новых реабилитационных технологий представляет интерес проведение контролируемых кардиотренировок на тредмиле в период ранней кардиореабилитации в стационаре, которые будут полноценно готовить пациента к следующему этапу восстановления.

Цель исследования – изучить эффективность ранней физической реабилитации, проводимой пациентам после коронарного шунтирования на стационарном этапе.

Материалы и методы

Проведено сравнительное проспективное исследование, в которое было включено 112 пациентов с ИБС: со стабильной стенокардией напряжения I–IV функционального класса (ФК) и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Все пациенты перенесли операцию АКШ с хирургическим доступом (срединная стернотомия). Рандомизация больных по группам происходила в зависимости от объема проводимой физической реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

В 1-ю группу вошло 60 пациентов, которым помимо стандартных реабилитационных мероприятий проводили контролируемые кардиотренировки на тредмиле, начиная с 3–4-х суток после операции. Во 2-ю (контрольную) группу включили 52 пациента со стандартной программой физической реабилитации: комплексы дыхательных упражнений и лечебной гимнастики, дозированная ходьба по коридору отделения, подъемы по ступеням лестницы. Все пациенты принимали бета-блокаторы.

Критериями исключения из исследования послужили следующие исходные клинические данные: глобальное снижение сократительной функции левого желудочка (фракция выброса сердца <35 %), наличие аневризмы левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность IV ФК, дыхательная недостаточность III степени, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, заболевания опорно-двигательного аппарата, хроническая артериальная недостаточность нижних

конечностей II Б стадии и выше, существенно ограничивающие двигательную активность пациентов. Также из исследования были исключены пациенты с такими периоперационными осложнениями, как острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, экссудативный перикардит, пневмония, плеврит, раневые осложнения стернотомной раны.

По исходным клиничко-демографическим показателям, таким как пол ($p = 0,21$), возраст ($p = 0,85$), средние значения дооперационного ФК стенокардии, сердечная недостаточность по классификации NYHA (New York Heart Association), показатель индекса массы тела (ИМТ), сравниваемые группы не различались. При сравнении частоты наличия в анамнезе инфаркта миокарда ($p = 0,54$), сахарного диабета 2-го типа ($p = 0,36$), хронической обструктивной болезни легких ($p = 0,79$) статистически значимых различий также не было получено (табл. 1). При рассмотрении периоперационных характеристик групп пациентов статистически значимых различий по продолжительности оперативного вмешательства, времени искусственного кровообращения и ишемии миокарда не выявлено (соответственно $p = 0,28$; $p = 0,36$; $p = 0,2$). Среднее значение индекса реваскуляризации миокарда в 1-й группе составило $2,84 \pm 1,04$, во 2-й – $2,72 \pm 0,59$ ($p = 0,63$). В 1-й группе операции без искусственного кровообращения были выполнены у 11 (18,3 %) пациентов, во 2-й группе – у 9 (17 %) больных (табл. 2).

Проведение программы физической реабилитации в обеих группах начиналось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 1–2-е сутки после операции с выполнения дыхательных упражнений, присаживаний в кровати.

После перевода пациентов обеих групп из ОРИТ в кардиохирургическое отделение режим двигательной активности расширяли: проводили первую вертикализацию пациента в палате, выход в коридор отделения под контролем инструктора ЛФК. С целью борьбы с гиповентиляционными ателектатическими нарушениями всем пациентам проводили комплексы дыхательной гимнастики (2–3 сеанса в день). При дальнейшем расширении двигательного режима пациенту в первые 2–3 дня после перевода в палату кардиохирургического отделения разрешали выход в коридор и медленную ходьбу с перерывами в течение дня (60–70 шагов в минуту) на расстояние до 200 м под наблюдением методиста/инструктора ЛФК. В последующем темп ходьбы ускоряли до 70–80 шагов в минуту, проходимое расстояние увеличивали каждый день на 100 м.

На 3–4-е сутки после операции (для 1-й группы через $3,96 \pm 0,47$ сут, для 2-й – через $3,88 \pm 0,59$ сут) пациентам начинали проводить комплексы лечебной гимнастики, главной целью которой является постепенная адаптация сердца к повышенным нагрузкам. Интенсивность нагрузки измеряли в метаболических эквивалентах (MET).

Метаболический эквивалент (metabolic equivalent of task) – это потребляемое организмом количество кислорода в состоянии покоя, равное $3,5 \text{ мл O}_2$ на 1 кг массы тела в минуту ($\text{мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$), т.е. это отношение уровня интенсивности энерготрат основного метаболизма «стандартного человека» к величине площади поверхности тела «стандартного человека»: $\text{MET} = \text{Qb}/\text{S}$ [7].

Гимнастику проводили групповым методом в реабилитационном отделении или индивидуально 1 раз в день продолжительностью 15–35 мин; она включала элементарные упражнения для всех суставов, конечностей и туловища, упражнения на координацию, внимание и расслабление, дыхательные упражнения, а также упражнения с гимнастическими предметами (гимнастические палки, легкие мячи разного диаметра, гантели весом 0,5–1,0 кг и др.). Таким образом, объем нагрузки расширяли до 2–3 MET (табл. 3). Пациенты 1-й группы ежедневно проводили контролируемые аэробные кардиотренировки интенсивностью 3–6 MET (табл. 4). До выписки из стационара пациентам 1-й группы было проведено в среднем 6 занятий на тредмиле.

Для кардиотренировок использовали беговую дорожку T 7000 PRO Johnson Fitness. Первое занятие на беговой дорожке продолжалось 8 мин с дальнейшим увеличением длительности на 2 мин в каждый последующий день. При занятиях на велотренажере в раннем послеоперационном периоде пациенты испытывают боль в конечности из-за забора большой подкожной вены голени в качестве аутотрансплантата для АКШ, поэтому в нашем исследовании для тренировок был выбран тредмил. Кардиотренировки носили интервальный характер, их проводили под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях.

В 1-й день занятия на тредмиле пациенты 1-й группы выполняли нагрузку 2–3 MET; уровень нагрузки был выбран исходя из физических возможностей пациента в ранние сроки после операции АКШ (3–4-е послеоперационные сутки). В последующие дни уровень нагрузки увеличивали на 1 MET; перед выпиской из стационара пациенты выполняли средний уровень нагрузки – 6 MET [8].

Интенсивность нагрузки контролировали по ЧСС, которая не превышала 20 % от исходной. Нагрузку прекращали или снижали при появлении каких-либо жалоб больного, изменении субъективного восприятия степени нагрузки (шкала Borg), превышении допустимой ЧСС, ишемических или аритмических изменений на ЭКГ [9]. Из 60 пациентов только у 4 были выявлены изменения на ЭКГ в виде единичных желудочковых экстрасистол. Колебаний артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. от исходного не было отмечено ни у одного больного. В завершение программы стационарной фазы физической реабилитации все пациенты заполняли опросник «SF-36 Health Status

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined patients

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 60) 1 st group (n = 60)	95 % ДИ (Q ₁ –Q ₃) 95 % CI (Q ₁ –Q ₃)	2-я группа (n = 52) 2 nd group (n = 52)	95 % ДИ (Q ₁ –Q ₃) 95 % CI (Q ₁ –Q ₃)	p
Мужчины, n (%) Men, n (%)	56 (93,33)	84,07–97,38	45 (86,5)	74,7–93,0	0,21
Женщины, n (%) Women, n (%)	4 (6,67)	2,6–15,9	7 (13,46)	6,68–25,27	0,21
Возраст, Ме, лет Age, Me, years	57	52,0–62,5	58	55,25–65,75	0,85
Индекс массы тела Body mass index					
Норма, ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² , n (%) Normal, BMI 18.5–24.9 kg/m ² , n (%)	9 (15)	8,1–26,1	7 (13,46)	6,68–25,27	0,81
Избыточная масса тела, ИМТ 25–29,9 кг/м ² , n (%) Overweight, BMI 25–29.9 kg/m ² , n (%)	24 (40)	28,57–52,63	18 (34,6)	23,15–48,2	0,15
Ожирение I степени, ИМТ 30–34,9 кг/м ² , n (%) Grade I obesity, BMI 30–34.9 kg/m ² , n (%)	21 (35)	24,17–47,64	17 (32,7)	21,52–46,24	0,86
Ожирение II степени, ИМТ 35–39,9 кг/м ² , n (%) Grade II obesity, BMI 35–39.9 kg/m ² , n (%)	5 (8,33)	3,6–18,1	10 (19,2)	10,8–31,9	0,14
Ожирение III степени, ИМТ ≥40 кг/м ² , n (%) Grade III obesity, BMI ≥40 kg/m ² , n (%)	1 (1,67)	0,3–8,9	0	0	0,36
Функциональный класс стенокардии (CCS) до операции Angina functional class (CCS) prior to surgery					
0 ФК, n (%) FC 0, n (%)	2 (3,33)	0,9–11,4	2 (3,85)	1,1–12,9	0,87
I ФК, n (%) FC I, n (%)	3 (5)	1,7–13,7	2 (3,85)	1,06–12,9	0,66
II ФК, n (%) FC II, n (%)	21 (35)	24,17–47,64	18 (34,6)	23,15–48,2	0,86
III ФК, n (%) FC III, n (%)	32 (53,33)	40,9–65,4	27 (52)	38,7–64,9	0,98
IV ФК, n (%) FC IV, n (%)	2 (3,3)	0,9–11,4	3 (5,8)	1,98–15,64	0,52
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA) до операции Chronic heart failure functional class (NYHA) prior to surgery					
I ФК, n (%) FC I, n (%)	3 (5)	1,71–13,7	2 (3,9)	1,06–12,98	0,79
II ФК, n (%) FC II, n (%)	44 (73,3)	60,9–82,9	34 (65)	51,8–76,85	0,23
III ФК, n (%) FC III, n (%)	13 (21,67)	13,12–33,62	16 (31)	19,91–44,27	0,17
IV ФК, n (%) FC IV, n (%)	0	0	0	0	
ХОБЛ, n (%) COPD, n (%)	3 (5)	1,71–13,7	2 (3,9)	1,06–12,98	0,79
СД 2-го типа, n (%) DM type 2, n (%)	11 (18,33)	10,56–29,92	12 (23)	13,7–36,13	0,36
ПИКС, n (%) PICS, n (%)	39 (65)	52,36–75,83	36 (69)	55,73–80,1	0,54

Примечание. ДИ – доверительный интервал; CCS – классификация стенокардии Канадской ассоциации кардиологов; NYHA – Нью-Йоркская классификация хронической сердечной недостаточности; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Note. CI – confidence interval; CCS – Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris; NYHA – New York Heart Association Functional Classification; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; PICS – postinfarction cardiosclerosis.

Таблица 2. Периоперационная характеристика обследованных пациентов

Table 2. Perioperative characteristics of the examined patients

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 60) 1 st group (n = 60)	95 % ДИ (Q ₁ –Q ₃) 95 % CI (Q ₁ –Q ₃)	2-я группа (n = 52) 2 nd group (n = 52)	95 % ДИ (Q ₁ –Q ₃) 95 % CI (Q ₁ –Q ₃)	p
Длительность операции, Ме, мин Surgery duration, Me, min	223,00	162,5–263,5	189,00	160,50–247,75	0,28
Операции без ИК, n (%) Surgery without CPB, n (%)	11 (18,3)	10,56–29,92	9 (17)	9,38–29,73	0,9
Время ИК, Ме, мин CPB duration, Me, min	59	43,5–91,0	57	45,25–85,25	0,36
Время ишемии миокарда, Ме, мин Myocardial ischemia duration, Me, min	37	23,5–60,0	32,5	24,00–54,25	0,2
Индекс шунтирования Bypass index	2,84 ± 1,04	2,53–3,08	2,74 ± 0,87	2,47–2,96	0,63
Длительность пребывания в ОРИТ, Ме, сут Duration of RICU stay, Me, days	2	2–3	3	2–3	0,12
Интервал от операции до начала ФР, Ме, сут Time between surgery and PR start, Me, days	4	4–4	4	4–4	0,33
Сутки выписки из стационара, Ме Day of release from hospital, Me	8	7–9	9	8–10	<0,0001

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОРИТ – отделение реабилитации и интенсивной терапии; ИК – искусственное кровообращение; ФР – физическая реабилитация.

Note. CI – confidence interval; CPB – cardiopulmonary bypass; RICU – rehabilitation and intensive care unit; PR – physical rehabilitation.

Survey» [10]. Результаты были представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, количество баллов прямо пропорционально уровню качества жизни. Количественно оценивали следующие показатели: общее состояние здоровья (General Health), физическое функционирование (Physical Functioning), ролевое функционирование (Role-Physical Functioning), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional), социальное функционирование (Social Functioning), интенсивность боли (Bodily pain), жизненная активность (Vitality), психическое здоровье (Mental Health).

Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета программного обеспечения SPSS версии 21 (SPSS, Chicago, IL, США). Для групповых показателей с параметрическим распределением значений использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), с непараметрическим распределением – медиану (Me) и межквартильный интервал (Q₁–Q₃). Критический уровень значимости (p) взят за 0,05.

Результаты

На госпитальном этапе физической реабилитации не отмечено ни осложнений со стороны стернотомной раны, ни острых коронарных инцидентов (приступов стенокардии, инфаркта миокарда, тромбоза шунта, пароксизмов желудочковой тахикардии), летальные

исходы также отсутствовали. Медиана времени, проведенного в ОРИТ, в 1-й группе составила 2 койко-дня, во 2-й – 3 койко-дня. Медиана времени от момента выполнения АКШ до начала проведения программы физической реабилитации в обеих группах составила 4 дня.

В завершение программы физической реабилитации по среднему значению общего послеоперационного койко-дня в 1-й (медиана – 8 дней) и 2-й (медиана – 9 дней) группах были получены статистически значимые различия (p < 0,0001), свидетельствовавшие в пользу группы воздействия. Основные периоперационные хирургические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

В 1-й группе у пациентов произошло увеличение по дням уровня аэробной нагрузки в целом до 6 MET (т. е. в 2 раза), во 2-й группе уровень нагрузки составил 3 MET (см. рисунок). Различия в уровнях нагрузки стали происходить уже на 2-й день проведения физической реабилитации, когда в 1-й группе интенсивность нагрузки на тредмиле увеличилась до 3–4 MET (на 4–5-е сутки послеоперационного периода).

Анализ результатов опросника SF-36 продемонстрировал, что в группе пациентов, которым проводили кардиотренировки на тредмиле, средние показатели физического функционирования (отражает степень ограничения выполнения физических нагрузок), ролевого функционирования, обусловленного

Таблица 3. Стандартная программа физической реабилитации пациентов по дням

Table 3. Day-to-day standard program of physical rehabilitation

Послеоперационный день Post-surgery day	Виды физической реабилитации Types of physical rehabilitation
1-й 1 st	Статические дыхательные упражнения, повороты туловища на правый и левый бок (пассивные), 5–6 мин; интенсивность занятий — низкая; амплитуда движений — минимальная Static breathing exercises, body rotation to the right and left side (passive), 5–6 min; exercise intensity — low; movement amplitude — minimal
2-й 2 nd	Статические дыхательные упражнения, активное откашливание, 8–10 мин, 2–3 раза в день; самостоятельные присаживания в постели; ЛФК: исходное положение — лежа на спине, по 1–2 повтора каждого упражнения Static breathing exercises, active coughing, 8–10 min, 2–3 times a day; aidless sitting in bed; PT: starting position — lying on the back, 1–2 repetitions of each exercise
3-й 3 rd	ЛФК: используются упражнения для стабилизации и тренировки кардиореспираторной системы; упражнения, способствующие консолидации грудины и предупреждающие ригидность мышц грудной клетки; упражнения для профилактики контрактур плечевых суставов и корешкового синдрома; программа ЛФК назначается в аэробном режиме, контролируется частотой пульса, составляющей 60–70 % от пороговой; ходьба по коридору отделения — 100–200 м PT: exercises for stabilization and training of the cardiorespiratory system; exercises promoting sternum consolidation and preventing chest muscle rigidity; exercises for preventing shoulder joint contracture and radicular syndrome; aerobic PT program is prescribed, controlled by heart rate of 60–70 % of the threshold value; walking the length of the unit corridor — 100–200 m
4-й 4 th	ЛФК с использованием отягощений (простые гимнастические снаряды: медицинские мячи, гантели весом 1–2 кг, гимнастические палки), проводятся упражнения для всех мышечных групп верхних и нижних конечностей в сочетании со статическим и динамическим дыханием, продолжительностью 15–20 мин, 1–2 раза в день; ходьба по коридору отделения — 200–300 м PT with weights (simple gymnastic equipment: medial balls, 1–2 kg dumbbells, wands), all muscle groups of the upper and lower extremities are exercised in combination with static and dynamic breathing for 15–20 min, 1–2 times a day; walking the length of the unit corridor — 200–300 m
5-й 5 th	ЛФК: используются простые гимнастические упражнения с отягощением с преимущественным охватом мелких и средних мышечных групп в сочетании с упражнениями на расслабление, в среднем темпе, с постепенно увеличивающейся амплитудой; соотношение исходных положений: сидя — 70 %, стоя — 10 %, в движении — 20 %; количество повторений каждого упражнения — 4–6 раз; используются статические и динамические дыхательные упражнения с удлиненным выдохом; соотношение дыхательных упражнений к общеразвивающим — 1 : 1; для вестибулярной тренировки и выработки статико-динамической устойчивости используются специальные упражнения на координацию, внимание; ходьба по коридору отделения — 300–400 м PT: simple gymnastic exercises with weights predominantly involving small and medium muscle groups in combination with relaxation exercises, in medium rhythm, with gradually increasing amplitude; ratio between starting positions: sitting — 70 %, standing — 10 %, moving — 20 %; 4–6 repetitions of each exercise; static and dynamic breathing exercises with elongated exhalation; 1:1 ratio between breathing and general fitness exercises; special coordination and attention exercises are used for vestibular training and static and dynamic stability training; walking the length of the unit corridor — 300–400 m
6-й 6 th	ЛФК: объем соответствует 5-му дню, продолжительность — 20 мин, 1–2 раза в день; ходьба по коридору отделения — 400–500 м PT: same as the 5 th day, duration — 20 min, 1–2 times a day; walking the length of the unit corridor — 400–500 m
7-й 7 th	ЛФК: виды упражнений соответствуют 5-му дню, увеличивается количество повторений, продолжительность — до 20–30 мин, 1–2 раза в день; ходьба по коридору отделения — 500–600 м; подъемы по ступеням лестницы вверх и вниз (15 ступеней) PT: exercise types same as at the 5 th day, increased number of repetitions, duration — up to 20–30 min, 1–2 times a day; walking the length of the unit corridor — 500–600 m; walking the stairs up and down (15 steps)
8-й 8 th	ЛФК: виды упражнений соответствуют 5-му дню с увеличением количества повторений, выполнением силовых нагрузок на мышцы верхнего плечевого пояса с отягощением до 2–3 кг, продолжительность — 30 мин, 1–2 раза в день; ходьба по коридору отделения — 600–700 м; подъемы по ступеням лестницы вверх и вниз (15 ступеней). PT: exercise types same as at the 5 th day with increased number of repetitions, upper body strength exercises with 2–3 kg weights, duration — 30 min, 1–2 times a day; walking the length of the unit corridor — 600–700 m; walking the stairs up and down (15 steps)

Примечание. ЛФК — лечебная физкультура.

Note. PT — physical therapy.

Таблица 4. Программа тренировок на тредмиле для пациентов 1-й группы

Table 4. Treadmill training program for the patients from the 1st group

Послеоперационный день Post-surgery day	Уровень нагрузки, MET Work load, MET
3-й 3 rd	2
4-й 4 th	3
5-й 5 th	3
6-й 6 th	4
7-й 7 th	5
8-й 8 th	6

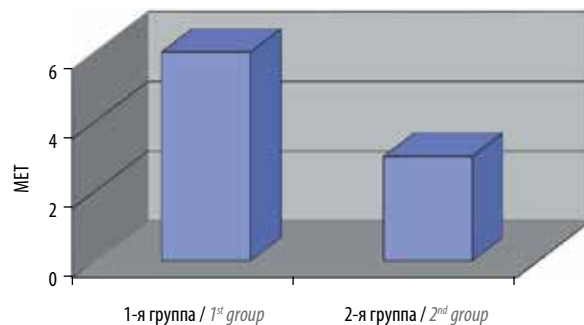
физическим состоянием (влияние физического состояния на повседневную деятельность), психического здоровья статистически значимо отличались от результатов в контрольной группе (соответственно $p = 0,0038$; $p < 0,0001$; $p = 0,033$). Показатели опросника SF-36 по группам представлены в табл. 5.

Обсуждение

Физическая реабилитация больных ИБС после операции АКШ занимает центральное место на всех этапах реабилитационного процесса [11].

Контролируемые тренировки на велоэргометре или тредмиле являются основным компонентом комплексной программы кардиореабилитации и составляют 30–50 %, в отдельных случаях – более 70 % комплекса. Это касается первых 2 фаз кардиореабилитации после острого коронарного синдрома, первичной коронарной ангиопластики, АКШ, операций на сердечных клапанах, трансплантации сердца, а также пациентов с хронической сердечной недостаточностью [2]. Преимущества таких занятий в том, что они не связаны с подъемом тяжестей, позволяют точно дозировать физические нагрузки, а у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, не создают касательного вектора силы в области грудины (давление или осевая нагрузка) и не увеличивают риск осложнений после стернотомного доступа [12].

Наиболее актуальна и изучена на сегодняшний день эффективность аэробных тренировок после кардиохирургических вмешательств для пациентов, которые находятся на 2-м и 3-м этапах реабилитации [13–17]. Это пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении. Риск развития послеоперационных осложнений на этом этапе относительно низок; таким образом, к больным этой категории можно



Уровень нагрузки при физической реабилитации обследованных пациентов

Work load in physical rehabilitation of the examined patients

применять физические тренировки, виды и интенсивность которых используются у пациентов с хронической ИБС. Данное исследование демонстрирует стратегию ранней физической реабилитации после АКШ, которая является приоритетной по рекомендациям ACCF/ANA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 2011). Согласно этой стратегии, кардиологическая реабилитация показана пациентам после АКШ и должна быть начата в ближайшие 24 ч после перенесенного вмешательства (класс доказательности I A) [18]. В нашем исследовании пациенты начинали физическую реабилитацию на этапе ОРИТ.

По данным литературы, нагрузочную пробу в полном объеме (предусматривающую достижение максимальной ЧСС) можно проводить больному не ранее 12–14-х суток после перенесенного острого коронарного события, операции АКШ, чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [19, 20]. Нами не найдено рекомендаций по оптимальным срокам начала аэробных тренировок на кардиотренажерах, но все положительные влияния данных тренировок остаются. Наше исследование изучало безопасность и эффективность раннего начала физической реабилитации пациентов, когда занятия на тредмиле начинали в определенные сроки после операции (медиана – 4 дня) на этапе реабилитации в кардиохирургическом отделении. Первые тренировки проводили в течение 8 мин с использованием низкого уровня физической нагрузки (2–3 MET), на последующих занятиях продолжительность и интенсивность постепенно увеличивали. По сути, такой уровень нагрузки в первые дни начала физической реабилитации – это режим комфортной ходьбы. Уровень нагрузки и алгоритм ее увеличения был выбран исходя из физических возможностей пациента в ранние сроки после АКШ.

Большинство исследований ранней фазы физической реабилитации после коронарного шунтирования посвящено тренировкам кардиореспираторной системы при помощи различных методик дыхательной гимнастики [21–24]. Наше исследование – одно

Таблица 5. Показатели опросника «SF-36 Health Status Survey»

Table 5. SF-36 Health Status Survey results

Показатель, баллы Characteristic, score	1-я группа (n = 60) 1 st group (n = 60)		2-я группа (n = 52) 2 nd group (n = 52)		p
	Me	95 % ДИ (Q ₁ –Q ₃) 95 % CI (Q ₁ –Q ₃)	Me	95 % ДИ (Q ₁ –Q ₃) 95 % CI (Q ₁ –Q ₃)	
Общее состояние здоровья General health	62	47–75	53,5	45–67	0,059
Физическое функционирование Physical functioning	65	50–75	50	31,25–65,00	0,0038
Роль, обусловленное физическим состоянием Role functioning determined by physical state	50	45,0–67,5	30	25–50	<0,0001
Роль, обусловленное эмоциональным состоянием Role functioning determined by emotional state	45	34–67	34	34,0–57,5	0,31
Социальное функционирование Social functioning	50	38–50	38	38–50	0,99
Интенсивность боли Pain intensity	41	31,5–53,0	41	24,25–52,00	0,29
Жизненная активность Vitality	55	45–60	45	30–55	0,0019
Психическое здоровье Mental health	56	40–72	44	36–60	0,033

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

из немногих в России, где в фазу ранней стационарной реабилитации были включены занятия на тредмиле, что позволило сократить койко-день больного и избежать осложнений.

Известны ранее проведенные исследования, в которых в фазу стационарной физической реабилитации после АКШ включали кардиотренажер; чаще это был велотренажер [25, 26]. A. D. Hirschhorn et al. провели проспективное исследование по сравнению эффективности нагрузок на велотренажере и ходьбы средней интенсивности в раннем послеоперационном периоде после АКШ. Как и в нашем исследовании, занятия на кардиотренажере начинались в среднем на 3-и сутки послеоперационного периода и были безопасными [25].

В Дании с 2014 по 2016 г. было проведено первое рандомизированное клиническое исследование SheppHeartCABG, посвященное I фазе кардиореабилитации больных после АКШ, в котором сравнивали обычный уход с комплексной программой физической реабилитации [26]. Но в исследовании SheppHeartCABG в качестве тренажера был выбран велотренажер

и оценивали более продолжительное время физических упражнений – до 4-х нед после АКШ.

В нашем исследовании увеличение нагрузки в 1-й группе произошло вдвое – с 3 до 6 МЕТ, т. е. по завершении программы кардиореабилитации суммарное увеличение толерантности к физической нагрузке составило 3 МЕТ. Это хороший результат, если учитывать, что тренировки на тредмиле начинались еще на этапе реабилитации в кардиохирургическом отделении. Данные об эффективности проводимой нами программы кардиореабилитации согласуются с результатами исследования European Cardiac Rehabilitation Registry and Database (EuroCaReD). В него вошли пациенты из 12 европейских стран, всего 2054 больных (36 % пациентов из России), которым проводилась кардиореабилитация в течение 3–24 нед после различных коронарных инцидентов (острый коронарный синдром, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, АКШ), и критерием увеличения толерантности к физическим нагрузкам считалось ее увеличение на 25 W от начала кардиореабилитации [27].

Повышение качества жизни является одной из основных целей при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликованные ранее исследования, включающие оценку качества жизни кардиохирургических больных по опроснику SF-36, который они заполняли после проведения кардиотренировок, демонстрируют значительный положительный эффект по многим пунктам, особенно по показателям физического функционирования [28, 29]. В нашей работе субъективные результаты физического функционирования также были значимо выше в группе кардиотренировок.

Мы особенно выделяем стационарный этап кардиохирургической реабилитации, когда закладываются основные принципы специализированных реабилитационных программ, предполагающих продолжение восстановительного лечения и постоянное выполнение

вторичной профилактики после выписки больного. Важными условиями достижения оптимальных результатов реабилитационных мероприятий являются как можно более раннее их начало, непрерывность и длительность проведения, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Внедрение в программу физической реабилитации пациентов после АКШ контролируемых кардиотренировок на тредмиле на госпитальном этапе не приводит к увеличению частоты развития осложнений, а использование элементов ранней реабилитации способствует повышению толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, программа ранней физической реабилитации улучшает субъективные показатели самочувствия по данным опросника оценки качества жизни SF-36 и уменьшает продолжительность послеоперационного койко-дня.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Lie I., Bunch E.H., Smeby N.A. et al. Patients' experiences with symptoms and needs in the early rehabilitation phase after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012;11(1):14–24.
- Maines T.Y., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavior, and quality of life in patients with coronary artery disease. *South Med J* 1997;90(1):43–9.
- Bjarnason-Wehrens B., Mayer-Berger W., Meister E.R. et al. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(4):352–61.
- Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика* 2016; 7(3–4):5–71. [Bokeria L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L. et al. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prophylaxis. *KardioSomatika = CardioSomatics* 2016;7(3–4):5–71 (In Russ.)].
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606–17.
- Makhabah D.N., Martino F., Ambrosino N. Peri-operative physiotherapy. *Multidiscip Respir Med* 2013;8(1):4–6.
- Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1531–40.
- Bruce R.A. Exercise testing of patients with coronary heart disease: principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res* 1971;3(6):323–32.
- Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377–81.
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, MA, 1993.
- Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682–92.
- Кардиореабилитация: Практическое руководство. Под ред. Дж. Ниебауэра. М.: Логосфера, 2012. 328 с. [Cardiac rehabilitation: Practical guideline. Ed. J. Niebauer. Moscow: Logosphere, 2012. 328 p. (In Russ.)].
- Maines T.Y., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavior, and quality of life in patients with coronary artery disease. *South Med J* 1997;90(1):43–9.
- Adachi H., Itoh H., Sakurai S. et al. Short-term physical training improves ventilatory response to exercise after coronary arterial bypass surgery. *Jpn Circ J* 2001;65(5):419–23.
- Chuang T.Y., Sung W.H., Lin C.Y. Application of a virtual reality-enhanced exercise protocol in patients after coronary bypass. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(10):1929–32.
- Moholdt T.T., Amundsen B.H., Rustad L.A. et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J* 2009;158(6):1031–7.
- Onishi T., Shimada K., Sunayama S. et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol* 2009;53(3):381–7.
- Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(24):e123–210.
- Chicco A.J. Exercise training in prevention and rehabilitation: which training mode is best? *Minerva Cardioangiol* 2008;56(5):557–70.
- Naughton J. Exercise training for patients with coronary artery disease. Cardiac rehabilitation revisited. *Sports Med* 1992;14(5):304–19.
- Stein R., Maia C.P., Silveira A.D. et al. Inspiratory muscle strength as a determinant of functional capacity early after coronary artery bypass graft surgery. *Arch*

- Phys Med Rehabil 2009;90(10):1685–91.
22. Herdy A.H., Marcchi P.L., Vila A. et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(9):714–9.
 23. Savci S., Degirmenci B., Saglam M. et al. Short-term effects of inspiratory muscle training in coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Scand Cardiovasc J* 2011;45(5):286–93.
 24. Aida N., Shibuya M., Yoshino K. et al. Respiratory muscle stretch gymnastics in patients with post coronary artery bypass grafting pain: impact on respiratory muscle function, activity, mood and exercise capacity. *J Med Dent Sci* 2002;49(4):157–70.
 25. Hirschhorn A.D., Richards D.A., Mungovan S.F. et al. Does the mode of exercise influence recovery of functional capacity in the early postoperative period after coronary artery bypass graft surgery? A randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15(6):995–1003.
 26. Højskov I.E., Moons P., Hansen N.V. et al. SheppHeartCABG trial –comprehensive early rehabilitation after coronary artery bypass grafting: a protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2017;7(1):e013038.
 27. Benzer W., Rauch B., Schmid J.P. et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228: 58–67.
 28. Hadian M.R., Attarbashi B. Phase II Cardiac Rehabilitation Improves Quality of Life in Patients Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Int J Ther Rehabil* 2008;16(8):31–7.
 29. Firouzabadi M.G., Sherafat A., Vafaeeenasab M. Effect of physical activity on the life quality of coronary artery bypass graft patients. *J Med Life* 2014;7(2):260–3.

ORCID авторов

В.В. Базылев: <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>

Н.В. Гальцева: <https://orcid.org/0000-0001-7950-3003>

ORCID of authors

V.V. Bazylev: <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>

N.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0001-7950-3003>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.10.2017. **Принята в печать:** 09.02.2018.

Article received: 27.10.2017. **Accepted for publication:** 09.02.2018.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРОСНИКА SF-36 В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.А. Шостак¹, А.А. Клименко¹, В.С. Шеменкова^{1,2}, А.В. Свет²

¹Кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8

Контакты: Виктория Сергеевна Шеменкова vshemenkova@mail.ru

Цель исследования — провести комплексную оценку качества жизни (КЖ) пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) по опроснику SF-36.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов, которые проходили стационарное обследование и лечение в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» для подтверждения диагноза ХТЭЛГ и подбора медикаментозной терапии. Все пациенты заполняли стандартизированный опросник SF-36. Изучали возможную связь различных показателей опросника с данными как клинического, так и инструментальных методов обследования пациентов.

Результаты. Получены статистически значимые корреляционные связи между клиническими симптомами заболевания, тяжестью легочной гипертензии, оценкой возможной физической активности больных ХТЭЛГ с различными шкалами психического и физического функционирования опросника SF-36.

Заключение. Изучение показателей КЖ расширяет возможности комплексной оценки состояния здоровья больных ХТЭЛГ. С учетом полученных данных опросник SF-36 можно использовать в повседневной клинической практике для оценки тяжести течения заболевания. Увеличение выборки, а также проведение динамического исследования КЖ пациентов в соответствии с полом и возрастом по опроснику SF-36 позволят в дальнейшем разработать дополнительные критерии оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, оценка качества жизни, опросник качества жизни SF-36

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Шеменкова В.С., Свет А.В. Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Клиницист 2017;11(3-4):44-9.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-44-49

USE OF THE SF-36 QUESTIONNAIRE IN ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

N.A. Shostak¹, A.A. Klimentko¹, V.S. Shemenkova^{1,2}, A.V. Svet²

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

Objective: to carry out a complex assessment of life quality (LQ) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) according to SF-36 questionnaire.

Materials and methods. The study included 20 patients who underwent in-patient examination and treatment in City Clinical Hospital № 1 n.a. N.I. Pirogov (Moscow City Healthcare Department) to confirm the diagnosis of CTEPH and for selection of drug therapy. All patients completed a standardized SF-36 questionnaire. The possible association of various parameters of this questionnaire with both clinical and instrumental data of patient's examination was studied.

Results. Statistically significant correlations between the clinical symptoms of the disease, the severity of pulmonary hypertension, and the assessment of the possible physical activity of patients with CTEPH with various scales of mental and physical functioning of SF-36 questionnaire have been obtained.

Conclusion. The study of QL parameters increases the possibilities for a comprehensive assessment of health status in patients with CTEPH. Based on this finding, SF-36 questionnaire can be used in routine clinical practice to assess the disease severity. Increasing the patient's

number as well as carrying out a dynamic QL study according to sex and age of patients with SF-36 questionnaire will further allow to develop additional criteria for assessing the effectiveness of therapy

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, quality of life assessment, SF-36 quality of life questionnaire

For citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Shemenkova V.S., Svet A.V. Use of the SF-36 questionnaire in assessment of quality life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3-4):44-9.

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — форма легочной гипертензии, при которой резидуальные тромбоэмболы приводят к значимым изменениям гемодинамики в системе легочной артерии и прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются: среднее давление в легочной артерии >25 мм рт. ст. и давление заклинивания в легочной артерии <15 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца; наличие организованных тромбоэмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии); эффективная антикоагулянтная терапия в лечебных дозировках на протяжении не менее чем 3 мес после перенесенного эпизода венозной тромбоэмболии [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ХТЭЛГ являются такие симптомы, как одышка, общая слабость, боль за грудиной, кашель и кровохарканье, отеки, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. По данным литературы, 5-летняя выживаемость у пациентов с симптомной ХТЭЛГ, не получавших специфической терапии, составляет около 30 % [2]. Тяжелое течение болезни и неуклонное прогрессирование симптомов оказывают негативное влияние на повседневную жизнь больных, на отношения с семьей и друзьями, возможность работать и обеспечивать свое финансовое благополучие, что значительно снижает качество жизни (КЖ) этой категории пациентов [3].

Изучение КЖ становится актуальной и неотъемлемой проблемой ведения пациентов с различными заболеваниями. КЖ представляет собой оценку пациентом влияния самого заболевания и проводимого лечения на его физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование, ассоциируется с конечными клиническими точками, что обуславливает высокую значимость данного показателя в проводимых клинических исследованиях [4]. Опросник SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36) является наиболее распространенным стандартизованным средством для изучения КЖ в популяции, позволяющим оценить различные составляющие жизни пациента в условиях болезни [5]. В литературе

опубликовано небольшое количество работ, которые оценивали бы КЖ у пациентов с ХТЭЛГ. Так, например, опросник SF-36 применяли в исследовании BENEFiT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) для оценки лечения 157 неоперабельных больных ХТЭЛГ при использовании бозентана и плацебо [6]. В многоцентровом исследовании в Нидерландах в период с августа 2011 г. по январь 2012 г. изучали возможность применения опросника SF-36 у 150 пациентов с ХТЭЛГ [4]. Большая часть исследований посвящена изучению данного вопроса при легочной артериальной гипертензии. Самое крупное исследование включало 455 пациентов из 5 центров в Европе (European Pulmonary Hypertension Association) [6–8].

Цель исследования — провести комплексную оценку КЖ пациентов с ХТЭЛГ с применением опросника SF-36.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены 20 пациентов с подтвержденным диагнозом ХТЭЛГ: 9 (46,7 %) мужчин и 11 (53,3 %) женщин, проходивших стационарное лечение в ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в период с января 2016 г. по май 2017 г. Средний возраст всех пациентов составил $60,1 \pm 3,7$ года, средний возраст мужчин — $56,7 \pm 4,9$ года, женщин — $63,0 \pm 5,6$ года. Проводили оценку степени легочной гипертензии (по данным систолического давления в легочной артерии), дистанции в тесте 6-минутной ходьбы для определения функционального класса (ФК) легочной гипертензии, длительности симптомов ХТЭЛГ, а также ряда социальных показателей — образования, семейного положения, вида трудовой деятельности. Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Пациенты заполняли опросник качества жизни SF-36 (модифицированная версия для России), состоящий из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал. Шкалы с 1-й по 4-ю отражают состояние физического здоровья: физическое функционирование; «ролевое» функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность болевого синдрома; общее состояние здоровья. Шкалы с 5-й по 8-ю отражают основные показатели психического здоровья: жизненную активность; социальное функционирование;

Общая характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, включенных в исследование (средний возраст $60,1 \pm 3,7$ года)

General characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension included in the study (mean age 60.1 ± 3.7 years)

Общая характеристика пациентов General characteristics of patients	Число пациентов Number of patients	
	n	%
Пол: Sex:		
мужской male	9	46,7
женский female	11	53,3
Семейное положение: Marital status:		
состоит в браке married	13	65
не состоит в браке/разведен(а) single/divorced	7	35
Образование: Education:		
высшее higher	17	85
среднее/среднее специальное high school/vocational school	3	15
Трудовая занятость: Employment status:		
не работает unemployed	16	80
работник умственного труда white-collar worker	2	10
работник физического труда blue-collar worker	2	10
Продолжительность заболевания: Disease duration:		
до 1 года less than 1 year	5	25
от 1 года до 3 лет from 1 to 3 years	10	50
более 3 лет longer than 2 years	5	25
Степень легочной гипертензии: Pulmonary hypertension severity:		
I–II степень grade I–II	10	50
III степень grade III	10	50
Функциональный класс легочной гипертензии: Pulmonary hypertension functional class:		
I–II	7	35
III–IV	13	65

«ролевое» функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое здоровье [9].

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на добровольное участие в опросе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Расчет данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) непараметрическими

методами (метод Спирмена) с учетом имеющейся выборки. Рассчитывали средние арифметические значения и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели КЖ у женщин по всем шкалам опросника были ниже, чем у мужчин, но статистически значимые различия ($p = 0,033$) выявлены только

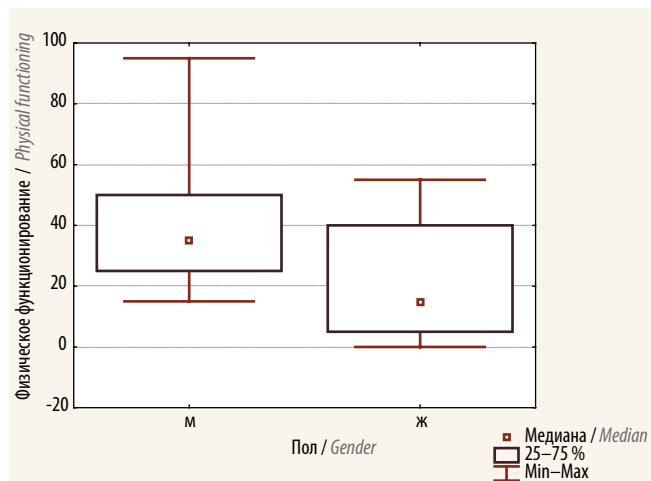


Рис. 1. Взаимосвязь физического функционирования пациентов с гендерными различиями

Fig. 1. Relationship between the patients' physical functioning and gender

по шкале физического функционирования (рис. 1). Не обнаружено статистически значимых различий в показателях КЖ в зависимости от возраста, семейного положения и уровня образования пациентов.

Длительность заболевания значимо влияла на показатели КЖ. Так, пациенты в течение 1-го года заболевания оценивали свое общее состояние здоровья гораздо выше ($p = 0,026$), чем пациенты с более продолжительным сроком болезни (рис. 2). Анализ составляющих КЖ в зависимости от клинических данных (степень и ФК легочной гипертензии, тест 6-минутной ходьбы) показал, что чем выше ФК легочной гипертензии и меньше дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, тем ниже уровень физического функционирования и психического здоровья ($p = 0,03$), что обуславливало более низкие показатели общего

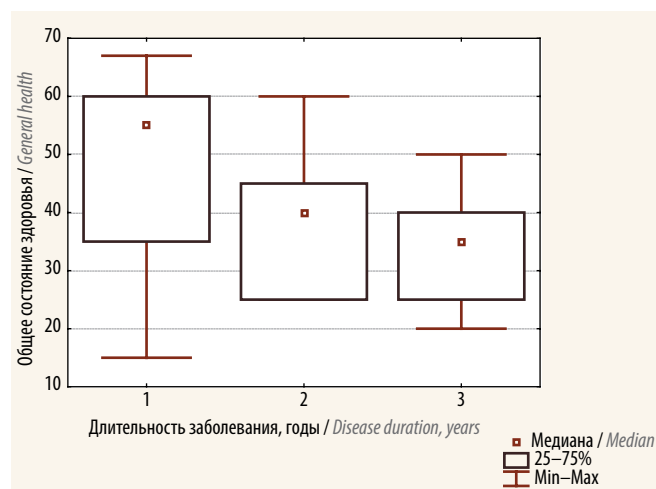


Рис. 2. Взаимосвязь общего состояния здоровья пациентов с длительностью заболевания: 1 – до 1 года, 2 – от 1 года до 3 лет, 3 – более 3 лет

Fig. 2. Relationship between the patients' general health and disease duration: 1 – less than 1 year, 2 – from 1 year to 3 years, 3 – longer than 3 years

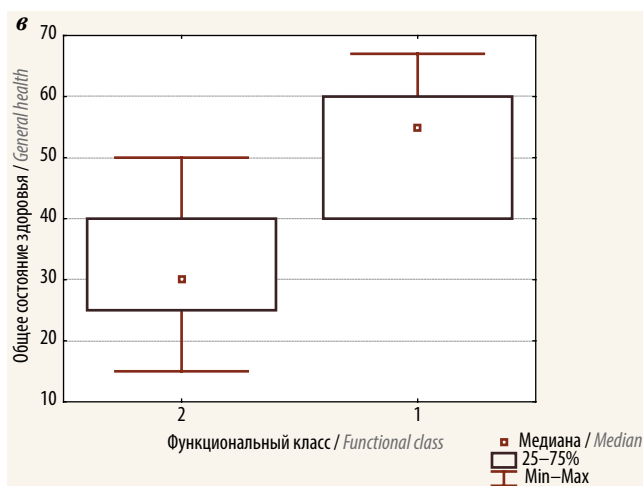
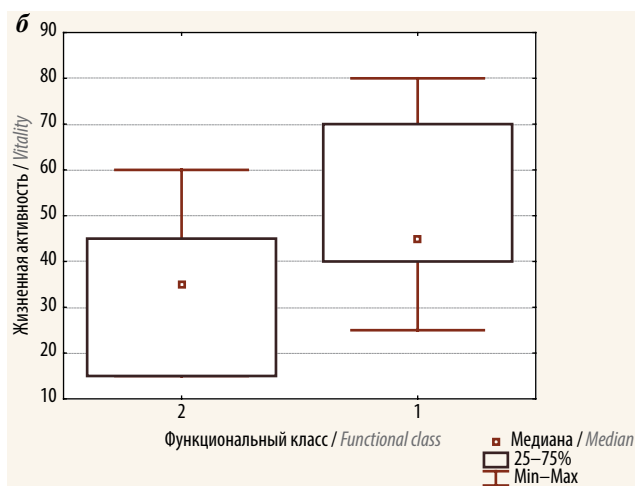
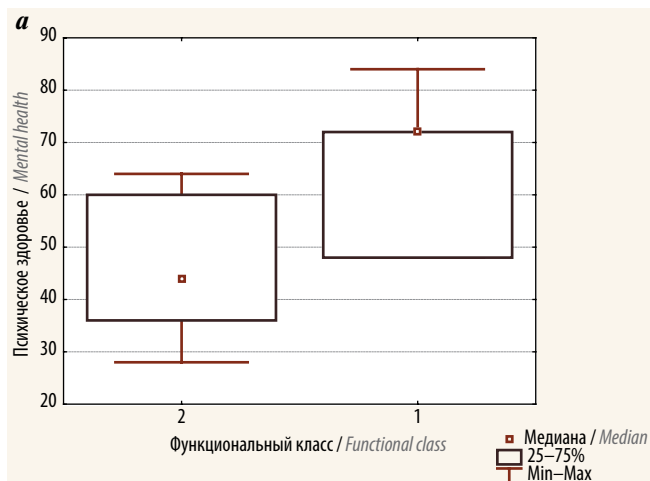


Рис. 3. Взаимосвязь психического здоровья (а), жизненной активности (б) и общего состояния здоровья (в) пациентов с легочной гипертензией: 1 – I и II функциональные классы, 2 – III и IV функциональные классы

Fig. 3. Relationships between the patients' mental health (a), vitality (б) and general health (в) and pulmonary hypertension severity: 1 – functional classes I and II, 2 – functional classes III and IV

состояния здоровья в целом (рис. 3). Уровень же систолического давления в легочной артерии коррелировал только с показателем физического

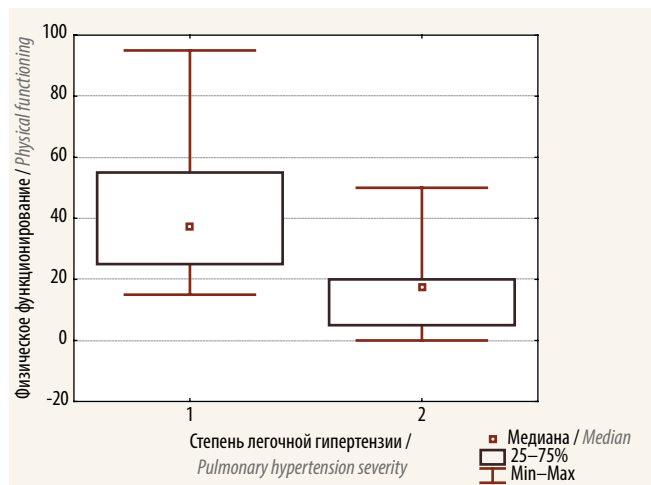


Рис. 4. Взаимосвязь физического функционирования пациентов с легочной гипертензией: 1 – I и II степени, 2 – III степени

Fig. 4. Relationship between the patients' physical functioning and pulmonary hypertension severity: 1 – grades I and II, 2 – grade III

функционирования ($p = 0,028$): чем выше была степень легочной гипертензии, тем больше пациенты были ограничены в физической активности, что обуславливало более низкие показатели данной шкалы опросника (рис. 4).

Обсуждение

В современной клинической практике оценка КЖ у пациентов с различными заболеваниями является актуальным вопросом, так как для самих больных эффективность проводимой терапии важна не только в замедлении прогрессирования болезни, но и в сохранении их адаптации в обществе, возможности вести повседневную жизнь.

Такие наиболее частые симптомы ХТЭЛГ, как одышка и ограничение физической активности, значимо влияют на жизнь пациента, снижая его КЖ. Опросник SF-36 позволяет комплексно оценить различные составляющие физического и психоэмоционального состояния больного, не требует больших материальных затрат, является простым и доступным в использовании и подсчете данных.

В нашем исследовании показатели КЖ у женщин по всем шкалам опросника были ниже, чем у мужчин; однако значимые различия выявлены только по шкале физического функционирования, отражающей степень ограничения выполнения физических нагрузок (см. рис. 1), что сопоставимо с популяционными показателями [10].

В работе F.A. Klok и соавт. при оценке КЖ у 392 пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии, были выявлены значимые корреляционные связи по шкалам физического функционирования и психического здоровья в зависимости

от длительности и тяжести заболевания, пола, наличия сопутствующей патологии. В многоцентровом исследовании коллектива ученых из Нидерландов также было доказано, что тяжесть состояния пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ФК тромбоэмболии легочной артерии, тест 6-минутной ходьбы, степень легочной гипертензии) имеет значимые корреляционные связи с рядом шкал SF-36: общим состоянием здоровья, жизненной активностью, физическим и социальным функционированием [4]. По данным M. Kukkonen и соавт., изучавших КЖ у пациентов с легочной гипертензией в Финляндии, получена достоверная связь ФК легочной гипертензии со шкалами физического и социального функционирования, а также с общим состоянием здоровья. Чем выше ФК, тем ниже данные показатели; при этом были показаны значимые статистические различия для пациентов III и IV ФК по сравнению с пациентами I и II ФК [11]. В работе J. van Es и соавт. также выявлены корреляционные связи между шкалами опросника SF-36 и ФК легочной гипертензии, данными теста 6-минутной ходьбы, продолжительностью заболевания; при этом возраст пациентов и их социальные характеристики не влияли на параметры опросника SF-36 [12].

Выявленные в нашем исследовании корреляционные связи с ФК и степенью легочной гипертензии, данными теста 6-минутной ходьбы сопоставимы с имеющимися мировыми данными, что позволяет использовать опросник SF-36 в качестве одного из дополнительных методов оценки прогрессирования заболевания и эффективности проводимой терапии. Однако требуется дальнейшее изучение применения SF-36 на большой когорте пациентов за длительный период времени.

Заключение

Опросник качества жизни SF-36 является актуальным, простым, доступным и валидированным инструментом для оценки основных составляющих физического и психического здоровья у пациентов с ХТЭЛГ в реальной клинической практике. Улучшение показателей КЖ часто становится более важным для самого больного, чем изменение гемодинамических параметров. Увеличение выборки пациентов, а также проведение динамического исследования КЖ пациентов в соответствии с полом и возрастом по опроснику SF-36 позволят в дальнейшем разработать дополнительные критерии оценки эффективности терапии. Изучение вопроса оценки КЖ у пациентов с ХТЭЛГ, анализ связи не только с клиническими, но и с лабораторно-инструментальными характеристиками заболевания могут послужить основой для разработки специфического опросника КЖ у данной категории больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал 2016;(2):7–27. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Euraziskij kardiologicheskij zhurnal* = *Eurasian Heart Journal* 2016;(2):7–27. (In Russ.)].
2. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prevorsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81(2):151–8. PMID: 7056079.
3. Kingman M., Hinzmann B., Sweet O. et al. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014;4(5):e004735. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004735. PMID: 4024598.
4. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432–40. DOI: 10.1378/chest.09-2482. PMID: 20495104.
5. Пикалова Н.Н., Мовчан Е.А. Общий опросник SF-36 в изучении физического и психологического состояния людей на программном гемодиализе. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета* 2012;3(7):86–96. [Pikalova N.N., Movchan E.A. General questionnaire SF-36 in study of physical and psychological state of people on program hemodialysis. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* = *Bulletin of Novosibirsk State Pedagogical University* 2012;3(7):86–96. (In Russ.)].
6. Cenedese E., Speich R., Dorschner L. et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J* 2006;28(4):808–15. DOI: 10.1183/09031936.06.00130405. PMID: 16707511.
7. Roman A., Barbera J.A., Castillo M.J. et al. Health-related quality of life in a national cohort of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2013;49(5):181–8. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.12.007. PMID: 23452896.
8. Guillemin L., Armstrong I., Aldrighetti R. et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;22(130):535–45. DOI: 10.1183/09059180.00005713. PMID: 24293469.
9. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/sf36.pdf>. [Instructions for processing data obtained with the SF-36 questionnaire. URL access mode: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/sf36.pdf>. (In Russ.)].
10. Амирджанова В.Н., Горячев Л.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИ-РАЖ»). *Научно-практическая ревматология* 2008;(1):36–48. [Amirdzhanova V.N., Goryachev L.V., Korshunov N.I. et al. Population parameters of life quality according to the questionnaire SF-36 (results of the multicentre study of life quality «MIRAGE»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Scientific and Practical Rheumatology* 2008;(1):36–48. (In Russ.)].
11. Kukkonen M., Puhakka A., Halme M. Quality of life among pulmonary hypertension patients in Finland. *Eur Clin Respir J* 2016;3:26405. DOI: 10.3402/ecrj.v3.26405. PMID: 26787306.
12. van Es J., den Exter P.L., Kaptein A.A. et al. Quality of life after pulmonary embolism as assessed with SF-36 and PEmbo-QoL. *Thromb Res* 2013;132(5):500–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.06.016. PMID: 24090607.

ORCID авторов

Н. А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 А.А. Клименко: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 В.С. Шеменкова: <http://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

ORCID of authors

N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 V.S. Shemenkova: <http://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.03.2018. **Принята в печать:** 28.03.2018.

Article received: 16.03.2018. **Accepted for publication:** 28.03.2018.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С.Ю. Царенок

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 672030 Чита, ул. Горького 39а

Контакты: Светлана Юрьевна Царенок sveta-tsarenok@yandex.ru

Цель исследования — определить особенности структурно-функциональных изменений миокарда и аорты при эхокардиографии у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия остеопороза.

Материалы и методы. Обследовано 170 женщин в постменопаузе в возрасте от 57 до 78 лет. Критерии включения в исследование: женский пол, возраст старше 50 лет, наличие менопаузы, наличие ИБС. Критерии исключения: заболевания эндокринной системы, тяжелая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, вторичный остеопороз. Диагноз постменопаузального остеопороза устанавливали согласно клиническим рекомендациям по профилактике и ведению больных с остеопорозом (2016 г.). Все женщины были разделены на 2 группы: 1-я группа — 72 женщины с установленным диагнозом остеопороза и ИБС, 2-я группа — 98 пациенток с изолированной ИБС (группа сравнения). ИБС была представлена 2 формами: стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз. Частота постинфарктного кардиосклероза статистически не различалась между группами. Также группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, индексу массы тела, уровням периферического (офисного) артериального давления.

Результаты. У женщин с остеопорозом и ИБС установлены более высокие значения толщины межжелудочковой перегородки ($p = 0,034$), задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ($p = 0,004$) и относительной толщины задней стенки ЛЖ ($p = 0,0038$). Отмечено увеличение частоты гипертрофии ЛЖ у пациенток с сочетанием остеопороза и ИБС — 51,4 % против 39,8 % у женщин с ИБС без остеопороза ($p = 0,002$). Наличие остеопороза ассоциировалось с большей частотой развития диастолической дисфункции ЛЖ: 90 % против 70,4 %, а также с патологическими типами ремоделирования ЛЖ ($p = 0,01$), среди которых у женщин с сочетанной патологией преобладал тип концентрического ремоделирования ($p = 0,09$). Установлена более высокая частота кальцификации аорты (в 1,86 раза; $p = 0,00013$) и кальцинированного аортального стеноза (13,8 % против 4,08 %; $p = 0,02$) у пациенток с остеопорозом.

Заключение. Выявлено, что наличие остеопороза у женщин в постменопаузе ассоциируется с повышением показателей ремоделирования сердца, увеличением частоты диастолической дисфункции и патологических типов геометрического ремоделирования ЛЖ с преобладанием концентрического типа ремоделирования. У пациенток с остеопорозом выявлена более высокая распространенность аортальной кальцификации и кальцинированного аортального стеноза.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, эхокардиография, диастолическая дисфункция, аортальный клапан, кальцификация, ремоделирование левого желудочка, гипертрофия левого желудочка

Для цитирования: Царенок С.Ю. Структурно-функциональные изменения миокарда у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Клиницист 2017;11(3–4):50–8.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-50-58

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIUM IN WOMEN WITH OSTEOPOROSIS IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

S. Yu. Tsarenok

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 39a Gorkogo St., Chita 672090, Russia

The aim of our study was to determine the characteristics of structural and functional changes of myocardium and aorta by echocardiography in women with ischemic heart disease (IHD) cause-specific from the presence of osteoporosis.

Materials and methods. We examined 170 postmenopausal women aged from 57 to 78. Inclusion criteria: female gender, age over 50 years, the presence of menopause, the presence of IHD. Exclusion criteria: endocrine system diseases, severe heart failure, respiratory insufficiency, secondary osteoporosis. Postmenopausal osteoporosis was diagnosed according to the Clinical Recommendations for the Prevention and Management of Osteoporosis Patients (2016). All women were divided into 2 groups: group 1 — 72 women with proven diagnosis of osteoporosis and IHD, group 2 — 98 patients with isolated IHD (comparison group). IHD was represented by 2 forms: angina pectoris and

postinfarction cardiosclerosis. The frequency of postinfarction cardiosclerosis was not statistically different between groups. Also the groups were comparable in age, weight, body-weight index, levels of peripheral (office) blood pressure.

Results. In women with osteoporosis and IHD we revealed higher values of interventricular septum thickness ($p = 0.034$), left ventricle posterior wall ($p = 0.004$), and the relative thickness of left ventricular posterior wall ($p = 0.0038$). An increasing rate of left ventricular hypertrophy was observed in patients with combination of osteoporosis and IHD — 51.4 % versus 39.8 % in women with IHD without osteoporosis ($p = 0.002$). Osteoporosis was associated with a higher incidence of diastolic left ventricular dysfunction: 90 % versus 70.4 %, as well as with pathological types of left ventricular remodeling ($p = 0.01$); concentric remodeling type dominated among women with combined pathology ($p = 0.09$). A higher incidence of aorta calcification 1.86 times ($p = 0.00013$) and calcified aortic stenosis (13.8 % versus 4.08 %; $p = 0.02$) were noted in patients with osteoporosis.

Conclusion. We found that osteoporosis in postmenopausal women was associated with an increasing of heart remodeling parameters, an increasing of diastolic dysfunction frequency and pathological types of left ventricle geometric remodeling with prevalence of concentric type remodeling. Patients with osteoporosis had a higher prevalence of aortic calcification and calcified aortic stenosis.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, ischemic heart disease, comorbidity, echocardiography, diastolic dysfunction, aortic valve, calcification, left ventricular remodeling, left ventricular hypertrophy

For citation: Tsarenok S.Yu. Structural and functional changes of myocardium in women with osteoporosis in combination with ischemic heart disease. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):50–8.

Введение

Остеопороз — заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и ухудшением ее качества, что приводит к увеличению риска переломов. Именно остеопоротические переломы определяют социальную значимость этого заболевания. В исследовании О. Johnell и соавт. показано увеличение смертности в течение 1-го года после остеопоротических переломов позвоночника, плечевой и бедренной кости [1]. Согласно отчету Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation), после 50 лет остеопороз диагностируют у каждой 3-й женщины. Особую социальную значимость представляют остеопоротические переломы шейки бедра, приводя к смерти 24 % пациентов в течение 1-го года после данного события [2].

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости людей старшего возраста и являются основной причиной смерти населения развитых стран мира. Доля смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), увеличивается с возрастом; из них 51–52 % приходятся на ишемическую болезнь сердца (ИБС), 27 % — на другие болезни сердца, включая сердечную недостаточность, 17 % — на церебральный инсульт, 4 % — на другую сосудистую патологию [3, 4].

Еще одной проблемой современной медицины является полиморбидность — с возрастом у пациента развивается от 2–3 до 7 и более болезней. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных.

В последнее время активно обсуждаются патогенетические связи остеопороза и кардиоваскулярных заболеваний. О такой взаимосвязи свидетельствуют данные ряда клинических исследований. Так, например, показано, что смертность после перелома выше у лиц с более низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) [5]. Отмечено, что у женщин, перенесших инсульт, МПКТ была достоверно ниже, чем в популяции [6]. Имеются данные о том, что изменения, развивающиеся в сердечно-сосудистой и костной системах, обусловлены прежде всего дефицитом эстрогенов. Влияние эстрогенов на костный обмен обусловлено регуляцией баланса между остеобластами и остеокластами. Дефицит эстрогенов приводит к повышению активности остеокластов и ускоренной потере костной ткани. Эстрогены обладают рядом кардиопротективных свойств: они оказывают влияние на липидный обмен, приводя к снижению уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, непосредственно влияют на сосудистую стенку и вазоактивные вещества и опосредованно влияют на уровень артериального давления, скорость кровотока, инсулинорезистентность [7].

Кроме недостатка эстрогенов, большая роль в развитии кардиоваскулярных заболеваний и остеопороза принадлежит недостатку поступления кальция с пищей. Некоторые исследования подтверждают взаимосвязь снижения МПКТ и кальцификации аорты и коронарных артерий. Так, в работе S.H. Choi и соавт. продемонстрировано, что женщины в постменопаузе с кальцификацией аорты (по данным компьютерной томографии) имеют значимо более низкую МПКТ, чем пациентки без кальцификации аорты [8].

Проведено изучение и других регуляторных систем, которые являются основными патогенетическими триггерами для развития ССЗ в отношении участия их в развитии патологии костной ткани. Так,

японскими учеными установлено наличие рецептора ангиотензина II в остеобластах и остеокластах, а ренин и ангиотензинпревращающий фермент присутствуют в костном микроокружении. Лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II приводило к увеличению костной массы [9]. Имеются сообщения о вовлечении симпатической нервной системы в регуляцию костного обмена. В исследованиях швейцарских ученых показано, что мыши с дефицитом β_2 -адренорецепторов имеют более высокую костную массу, тогда как мыши с дефицитом β_1 -адренорецепторов имеют низкую костную массу [10]. В отношении влияния β -блокаторов на костную ткань получены противоречивые данные: в одном из исследований у пациентов при применении этой группы препаратов более 3 лет снижался риск переломов любых локализаций [11]. По данным другого исследования, напротив, прием β -блокаторов более 8 лет повышал риск переломов проксимального отдела бедренной кости [12]. Таким образом, в настоящее время имеются основания признать существование общих медиаторов развития костной и сердечно-сосудистой патологии, вклад которых можно считать частично доказанным. При остеопорозе и ССЗ наблюдаются однонаправленные изменения функций гормональных систем, регулирующих обмен кальция, женской половой сферы; показана роль ангиотензина II и симпатической нервной системы в костном обмене.

В связи с актуальностью рассматриваемой проблемы **целью исследования** стало определение особенностей структурно-функциональных изменений миокарда и крупных сосудов при эхокардиографии (ЭхоКГ) у женщин в постменопаузе с ИБС в зависимости от наличия остеопороза.

Материалы и методы

Обследовано 170 женщин в постменопаузе в возрасте от 57 до 78 лет. Исследование одномоментное поперечное. Все участницы подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 20 от 22.03.2011). Критерии включения в исследование: женский пол, возраст старше 50 лет, наличие менопаузы, наличие ИБС. Критерии исключения: заболевания эндокринной системы, сердечная недостаточность IIБ–III стадии, IV функционального класса, дыхательная недостаточность, вторичный остеопороз. Для верификации остеопороза всем женщинам проводили сбор анамнеза с целью выявления факторов риска остеопороза и перенесенных низкоэнергетических переломов, выполняли рентгеновскую остеоденситометрию на аппарате Challenger (Франция) в 2 областях – в поясничных позвонках и шейке бедра. Диагноз постменопаузального остеопороза устанавливали согласно Клиническим рекомендациям по остеопорозу

2016 г. [13]. Диагноз ИБС основывался на наличии типичных ангинозных болей на высоте физической нагрузки или при психоэмоциональном напряжении и подтверждался инструментальными методами исследования: мониторингом электрокардиограммы по Холтеру (наличие депрессии сегмента ST), положительными нагрузочными пробами (велозергметрия, тредмил-тест), стресс-ЭхоКГ, коронароангиографией. Всем пациенткам проводили расчет абсолютного 10-летнего риска переломов: риск остеопоротических переломов любой локализации (major osteoporotic) и риск перелома шейки бедра (hip fracture) при помощи программы FRAX на основании оценки клинических факторов и показателя МПКТ шейки бедра [14].

Все женщины, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 группы: 1-я группа – 72 женщины с установленным диагнозом остеопороза и ИБС, 2-я группа – 98 пациенток с ИБС без остеопороза (группа сравнения). ИБС была представлена 2 формами: стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз. Частота постинфарктного кардиосклероза статистически не различалась между группами. Также группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, индексу массы тела, уровням периферического (офисного) артериального давления и частоте встречаемости артериальной гипертензии. На момент включения в исследование сопутствующую терапию ИБС и артериальной гипертензии проводили следующими препаратами: β -адреноблокаторы принимали 82 % пациенток, ацетилсалициловую кислоту – 98 %, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 67 %, антагонисты кальция – 48 %, диуретики – 36 %. Статистически значимых различий по преобладанию какой-либо группы препаратов у женщин с сочетанием ИБС и остеопороза и у женщин с изолированной ИБС не установлено. В 1-й группе 53 (73,6 %) женщины имели артериальное давление <140 и 90 мм рт. ст., во 2-й группе у 81 пациентки (82,6 %) было целевое артериальное давление ($p = 0,15$). Не выявлено различий между группами и в частоте встречаемости степени артериальной гипертензии (табл. 1). Абсолютный 10-летний риск остеопоротических переломов и перелома шейки бедра был статистически значимо выше в 1-й группе.

ЭхоКГ-исследование выполняли по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате экспертного класса Toshiba Artida (Япония) [15]. Измерения проводили в 6 последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных.

У всех обследованных пациенток оценивали следующие показатели: размер правого желудочка в диастолу, размер левого желудочка (ЛЖ) в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ, массу миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, относительную толщину стенки ЛЖ,

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин с ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии остеопороза
Table 1. Clinical characteristics of women with ischemic heart disease with and without osteoporosis

Показатель Characteristic	1-я группа, n = 72 1 st group, n = 72	2-я группа, n = 98 2 nd group, n = 98	p
Возраст, лет Age, years	69,4 ± 9,1	66,7 ± 9,5	0,3
Рост, см Height, cm	159,4 ± 6,3	155,23 ± 7,05	0,0006
Масса тела, кг Weight, kg	69,6 ± 10,9	68,5 ± 13,6	0,7
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	27,1 ± 3,89	27,9 ± 4,1	0,46
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic arterial pressure, mmHg	125,9 ± 15,8	127,1 ± 20,6	0,15
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic arterial pressure, mmHg	76,5 ± 10,3	77,7 ± 10,5	0,28
Риск остеопоротических переломов любой локализации, % Risk of osteoporotic fracture in any location, %	20,1 ± 7,82	8,5 ± 4,59	0,0000001
Риск перелома шейки бедра, % Risk of femoral neck fracture, %	7,98 ± 7,27	2,53 ± 3,05	0,00000024
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	20 (11,7)	24 (14,1)	0,62
Частота артериальной гипертензии, n (%) Frequency of arterial hypertension, n (%)	56 (77,7)	67 (68,4)	0,29
Длительность артериальной гипертензии, лет Duration of arterial hypertension, years	11,3 ± 9,4	8,39 ± 8,6	0,3
I степень артериальной гипертензии, n (%) Grade I arterial hypertension, n (%)	10 (13,8)	14 (14,28)	0,94
II степень артериальной гипертензии, n (%) Grade II arterial hypertension, n (%)	8 (11,1)	3 (3,06)	0,035
III степень артериальной гипертензии, n (%) Grade III arterial hypertension, n (%)	3 (4,16)	0 (0)	0,041

фракцию выброса, систолическое укорочение, ударный объем, минутный объем, расчетное давление в легочной артерии. Для оценки диастолической функции ЛЖ проводили исследование трансмитрального потока методом доплеровской ЭхоКГ из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стрибируемого) объема на уровне концов створок митрального клапана. Определяли следующие величины: отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А трансмитрального потока), время замедления раннего диастолического наполнения (DTe), время изоволюметрического расслабления (IVRT).

Кроме определения отдельных показателей кардиогемодинамики проводили идентификацию геометрической модели архитектоники ЛЖ на базе таких показателей, как относительная толщина стенки ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ — нормальный индекс массы миокарда ЛЖ при

относительной толщине стенки ЛЖ <0,45; концентрическое ремоделирование ЛЖ — нормальный индекс массы миокарда ЛЖ при относительной толщине стенки ЛЖ >0,45; концентрическая гипертрофия ЛЖ — увеличение индекса массы миокарда ЛЖ при относительной толщине стенки ЛЖ >0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — увеличение индекса массы миокарда ЛЖ при относительной толщине стенки ЛЖ <0,45. Наличие гипертрофии ЛЖ оценивали по индексу массы миокарда ЛЖ, за верхнюю границу его нормальных значений принимали величину 109 г/м². Определяли наличие кальцификации аортального клапана.

Статистическая обработка проведена при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с использованием непараметрического критерия Вальда—Вольфовица. Рассчитывали средние арифметические значения и стандартное отклонение (M ± σ). Значимыми считали различия при p < 0,05.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии у женщин с ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии остеопороза

Table 2. Echocardiography characteristics in women with ischemic heart disease with and without osteoporosis

Показатель Characteristic	1-я группа, n = 72 1 st group, n = 72	2-я группа, n = 98 2 nd group, n = 98	p
Размер правого желудочка в диастолу, мм Right ventricle end-diastolic dimensions, mm	27,54 ± 2,77	27,26 ± 2,24	0,65
Размер левого желудочка в диастолу, мм Left ventricle end-diastolic dimensions, mm	44,18 ± 5,55	43,73 ± 5,64	0,88
Толщина межжелудочковой перегородки, мм Interventricular septum thickness, mm	12,71 ± 3,44	11,79 ± 1,57	0,034
Толщина задней стенки левого желудочка, мм Left ventricular posterior wall thickness, mm	11,92 ± 2,9	11,39 ± 1,55	0,004
Относительная толщина стенки левого желудочка, мм Left ventricular relative wall thickness, mm	0,56 ± 1,14	0,53 ± 0,55	0,0038
Масса миокарда левого желудочка, г Left ventricular mass, g	197,68 ± 52,35	178,44 ± 55,26	0,19
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Left ventricular mass index, g/m ²	109,05 ± 24,93	107,33 ± 34,14	0,17
Фракция выброса, % Ejection fraction, %	70,33 ± 11,43	69,78 ± 8,55	0,17
Систолическое укорочение, % Post-systolic shortening, %	40,72 ± 9,33	36,86 ± 13,2	0,65
Ударный объем, мл Systolic volume, ml	62,41 ± 19,47	55,72 ± 15,69	0,12
Минутный объем, мл Cardiac output, ml	4,14 ± 0,84	3,83 ± 1,77	0,042
Отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), у.е. Peak velocities of early and late filling ratio (E/A), a.u.	1,13 ± 0,58	1,08 ± 0,35	0,47
Время замедления раннего диастолического наполнения (DTe), мс E-wave deceleration time (DTe), ms	215,0 ± 40,52	203,16 ± 42,16	0,0024
Время изоволюметрического расслабления (IVRT), мс Length of the isovolumetric relaxation (IVRT), ms	113,5 ± 32,27	91,66 ± 12,88	0,0001
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт. ст. Calculated pulmonary artery pressure, mmHg	29,6 ± 14,43	18,0 ± 7,38	0,001
Локальные нарушения сократимости, n (%) Local wall motion abnormalities, n (%)	8 (11,1)	8 (8,2)	0,51

Результаты

При изучении структурных показателей ЛЖ у женщин с сочетанием ИБС и остеопороза установлено утолщение межжелудочковой перегородки на 7,2 % ($p = 0,034$), задней стенки ЛЖ – на 4,4 % ($p = 0,004$) и относительной толщины задней стенки ЛЖ – на 5,3 % ($p = 0,0038$). Масса и индекс массы миокарда ЛЖ также были выше в 1-й группе пациенток, однако различия между группами не достигли статистической разницы. С одинаковой частотой в обеих группах выявляли и локальные нарушения сократимости (табл. 2).

При сочетании ИБС и остеопороза признаки гипертрофии ЛЖ имели 37 (51,4 %) пациенток,

в группе без остеопороза – 39 (39,8 %) женщин ($p = 0,002$) (рис. 1).

У всех пациенток при проведении ЭхоКГ были изучены параметры трансмитрального потока с последующим определением типа трансмитрального доплеровского спектра потока и частоты встречаемости диастолической дисфункции в зависимости от наличия остеопороза. По соотношению пиков Е/А не было выявлено статистической разницы между группами. Также мы анализировали продолжительность фазы медленного наполнения (DTe) и изоволюметрического расслабления (IVRT). Данные параметры были выше на 5,6 % ($p = 0,0024$)

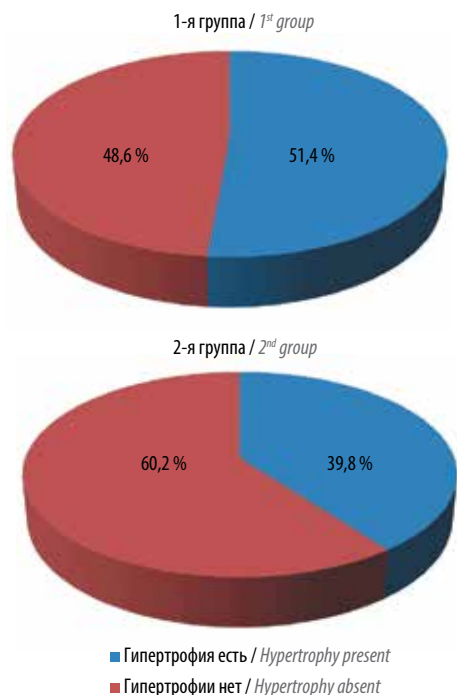


Рис. 1. Частота встречаемости гипертрофии левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии остеопороза

Fig. 1. Incidence of left ventricular hypertrophy in women with ischemic heart disease with and without osteoporosis

и 19,5 % ($p = 0,001$) соответственно у пациенток с наличием остеопороза. При определении типов трансмитрального доплеровского спектра было выявлено, что у пациенток с ИБС и наличием остеопороза нормальный тип встречался в 3 раза ($p = 0,00001$) реже (табл. 3). В этой же группе преобладал гипертрофический тип ($E/A < 1$; $DTe > 240$ мс) с нарушением расслабления ЛЖ ($p = 0,0058$) и встречался рестриктивный тип спектра ($E/A > 1,7$; $DTe < 160$ мс), который не был выявлен у пациенток с изолированной ИБС ($p = 0,09$); псевдонормальный тип ($E/A > 1$; $DTe > 160$ мс) присутствовал с одинаковой частотой в обеих группах.

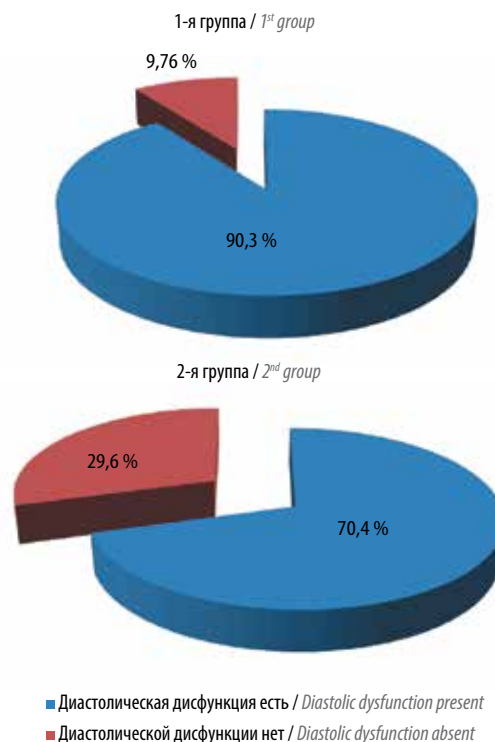


Рис. 2. Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии остеопороза

Fig. 2. Incidence of left ventricular diastolic dysfunction in women with ischemic heart disease with and without osteoporosis

При изучении диастолической дисфункции ЛЖ мы оценивали ее как качественный показатель, имеющий характеристики «есть – нет». Диастолическая дисфункция ЛЖ у пациенток с ИБС и остеопорозом встречалась практически в 90 % случаев против 70,4 % в группе с изолированной ИБС (рис. 2).

Несомненно, что в формирование структурно-функциональных изменений миокарда вносит вклад такой фактор, как артериальная гипертензия, которая среди обследованных выявлялась у 77,7 % женщин с ИБС и остеопорозом и у 68,4 % пациенток с изолированной ИБС ($p = 0,29$). При наличии артериальной

Таблица 3. Типы спектров трансмитрального потока у женщин с ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии остеопороза

Table 3. Types of transmitral flow patterns in women with ischemic heart disease with and without osteoporosis

Тип спектра Pattern type	1-я группа, n = 72 1 st group, n = 72	2-я группа, n = 98 2 nd group, n = 98	p
Нормальный, n (%) Normal, n (%)	7 (9,7)	29 (29,6)	0,000
Гипертрофический, n (%) Hypertrophic, n (%)	50 (69,4)	52 (53,1)	0,0058
Псевдонормальный, n (%) Pseudonormal, n (%)	13 (18,1)	17 (17,3)	0,97
Рестриктивный, n (%) Restrictive, n (%)	2 (2,8)	—	0,09

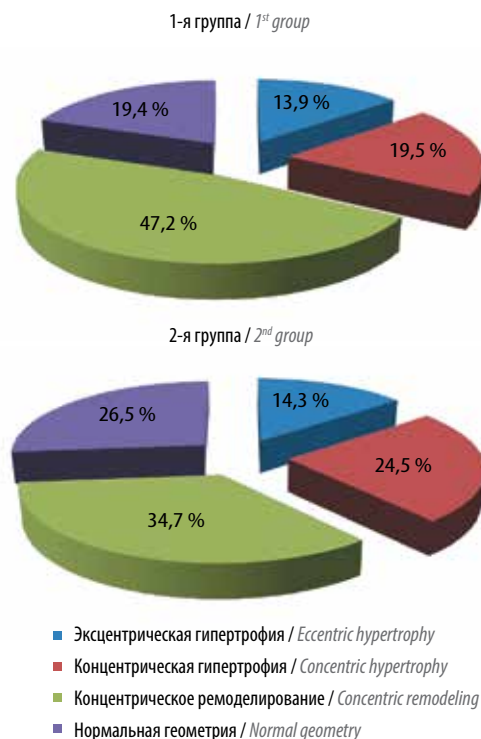


Рис. 3. Частота встречаемости геометрических моделей левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца при наличии и отсутствии остеопороза

Fig. 3. Incidence of left ventricular geometric patterns in women with ischemic heart disease with and without osteoporosis

гипертензии происходит процесс ремоделирования ЛЖ, в результате чего формируются различные геометрические модели архитектоники.

Как показано на рис. 3, нормальную геометрию ЛЖ чаще встречали у пациенток с изолированной ИБС ($p = 0,01$). У женщин с ИБС и остеопорозом преобладала модель концентрического ремоделирования ЛЖ ($p = 0,09$), тогда как у пациенток с изолированной ИБС чаще обнаруживали концентрическую гипертрофию ЛЖ ($p = 0,03$). Частота эксцентрической гипертрофии ЛЖ не различалась в обеих группах.

При анализе ЭхоКГ выявлено, что у женщин с ИБС и остеопорозом признаки кальцификации аорты встречались в 1,86 раза чаще (у 30,6 %), чем у больных ИБС без остеопороза – 16,3 % ($p = 0,00013$). При этом кальцинированный аортальный стеноз у пациенток с ИБС и остеопорозом выявляли статистически значимо чаще ($p = 0,02$): 13,8 % ($n = 10$) против 4,08 % ($n = 4$).

Обсуждение

Установлено, что у женщин с ИБС и наличием остеопороза толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ была больше, чем у женщин с изолированной ИБС. Это в определенной степени согласуется с данными других авторов. В исследовании А.В. Назаровой и соавт. было выявлено,

что наличие гипертрофического морфофункционального типа поражения ЛЖ достоверно связано с низкими значениями минеральной плотности шейки бедренной кости и позвоночника, а электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ ассоциировались с Т-критерием проксимального отдела бедра [16].

При оценке типов ремоделирования миокарда в нашем исследовании было отмечено, что у пациенток с ИБС и остеопорозом преобладал тип концентрического ремоделирования; кроме того, нормальная геометрия ЛЖ в данной группе встречалась реже. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании Н.Ю. Хозяинова и Т.В. Брук. Они обнаружили в группе женщин климактерического периода с артериальной гипертензией значимую ассоциацию снижения МПКТ с повышением индекса массы миокарда ЛЖ и относительной толщиной стенок ЛЖ – параметрами структурно-геометрического ремоделирования сердца. Авторы сделали вывод, что снижение МПКТ можно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного концентрического варианта ремоделирования сердца [17].

В работе Н.В. Ларевой и соавт. показано, что частота встречаемости той или иной геометрической модели зависит от типа менопаузы. Так, у женщин с естественной менопаузой геометрия ЛЖ чаще оставалась ненарушенной, а из патологических моделей в большинстве случаев формировалась эксцентрическая гипертрофия. У женщин на фоне хирургической менопаузы в половине случаев выявляли концентрическую гипертрофию ЛЖ [18]. Известно, что при наличии хирургической менопаузы при отсутствии менопаузальной гормональной терапии возрастает риск развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки и изменений со стороны костной системы [7]. Доказано, что дефицит эстрогенов лежит в основе развития патологии костной ткани и сердечно-сосудистой системы, а формирование той или иной геометрической модели зависит от целого ряда факторов, в том числе и от скорости снижения и уровня женских половых гормонов. Можно предположить, что развитие гипертрофии миокарда у женщин в постменопаузе со сниженной МПКТ и остеопорозом обусловлено не только артериальной гипертензией и дефицитом эстрогенов, но и более высокой ригидностью аорты вследствие кальцификации последней. В предыдущей работе нами было показано, что у женщин с остеопорозом скорость пульсовой волны (показатель, который отражает жесткость стенки артерий) выше, чем в группе пациенток без остеопороза [19]. При повышении жесткости аорты возрастает нагрузка на ЛЖ вследствие увеличения систолического давления в аорте, что и способствует развитию

его гипертрофии и также может найти отражение в формировании патологических геометрических моделей ЛЖ.

В настоящем исследовании установлено, что признаки кальцификации аорты у женщин с сочетанием ИБС и остеопороза обнаруживали чаще по сравнению с пациентками с изолированной ИБС. Это согласуется с данными других исследователей. Так, в исследовании М.А. Рашида и соавт. показано, что степень выраженности кальциноза аортального клапана обратно связана со значениями Т-критерия поясничного отдела позвоночника, а высокий процент нарушений МПКТ выявляли в группе пациентов с наличием кальцинированного аортального стеноза [20].

Заключение

Наше исследование показало, что наличие остеопороза у женщин в постменопаузе ассоциировано с повышением параметров структурно-геометрического ремоделирования сердца — относительной толщиной стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ с увеличением частоты встречаемости диастолической дисфункции. Кроме того, при сочетании ИБС и остеопороза чаще встречались патологические типы геометрических моделей ЛЖ, среди которых преобладал тип концентрического ремоделирования, что согласуется с данными других исследователей. Выявлена более высокая распространенность аортальной кальцификации и кальцинированного аортального стеноза у лиц с остеопорозом.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et al. Mortality after osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2004;15(1):38–42.
- Lewiecki E.M. Osteoporotic fracture risk assessment. URL: <https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-fracture-risk-assessment>.
- Образовательный мастер-курс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску. Справочник поликлинического врача 2007;(12):22–3. [Educational master class on arterial hypertension and cardiovascular risk. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* = Directory of the polyclinic doctor 2007;(12):22–3. (In Russ.)].
- Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103(1):163–82.
- Bliuc D., Alarkawi D., Nguyen T.V. et al. Risk of Subsequent Fractures and Mortality in Elderly Women and Men with Fragility Fractures with and without Osteoporotic Bone Density: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2015; 30(4):637–46. DOI: [org/10.1002/jbmr.2393](https://doi.org/10.1002/jbmr.2393).
- Jorgensen L., Engstad T., Jacobsen B.K. Bone Mineral Density in Acute Stroke Patients: Low Bone Mineral Density May Predict First Stroke in Women. *Stroke* 2001;32(1):47–51. DOI: [org/10.1161/01.str.32.1.47](https://doi.org/10.1161/01.str.32.1.47).
- Митрохина Т.В., Юренина С.В., Майчук Е.Ю. и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки на фоне длительной гормональной терапии у женщин после овариоэктомии. *Остеопороз и остеопатии* 2012;(2):13–7. [Mitrokhina T.V., Yureneva S.V., Majchuk E.Yu. et al. Bone mineral density and vascular wall characteristics in women after ovariectomy and prolonged hormone therapy. *Osteoporoz i osteopatii* = Osteoporosis and Osteopathy 2012;(2):13–18. (In Russ.)].
- Choi S.H., An J.H., Lim S. et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(5):644–51. DOI: [org/10.1111/j.1365-2265.2009.03535.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03535.x).
- Izu Y., Kawamata A., Mizoguchi F. et al. Angiotensin II type 2 receptor blockage increase bone mass. *J Biol Chem* 2009;284(8):4857–64. DOI: [10.1074/jbc.a807610200](https://doi.org/10.1074/jbc.a807610200).
- Pierroz D.D., Bonnet N., Bianchi E.N. et al. Deletion of β -adrenergic receptor 1, 2, or both leads to different bone phenotypes and response to mechanical stimulation. *J Bone Miner Res* 2012;27(6):1252–62. DOI: [10.1002/jbmr.1594](https://doi.org/10.1002/jbmr.1594).
- Schlenger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S., Meier C.R. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004;292(11):1326–32. DOI: [10.1001/jama.292.11.1326](https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1326).
- Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M. et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with β -blockers. *Calcif Tissue Int* 2004;75(5):365–72. DOI: [10.1007/s00223-004-0222-x](https://doi.org/10.1007/s00223-004-0222-x).
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 104 с. [Clinical recommendations. Osteoporosis. Eds. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 104 p. (In Russ.)].
- Канис Дж.А., Оден А., Йохансон Г. и др. FRAX — новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства. *Остеопороз и остеопатии* 2012;(2):38–44. [Kanis J.A., Oden A., Johanson G. et al. FRAX is a new tool for assessing fracture risk: application in clinical practice and threshold levels for intervention. *Osteoporoz i osteopatii* = Osteoporosis and osteopathy 2012;(2):38–44. (In Russ.)]. URL: www.shef.ac.uk/FRAX.
- Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар, 1998. 360 с. [Mitkov V.V., Sandrikov V.A. Clinical guidelines for ultrasound diagnostics. Moscow: Vidar, 1998. 360 p. (In Russ.)].
- Назарова А.В., Ершова О.Б., Белова К.Ю. и др. Предварительный анализ факторов, ассоциирующихся с развитием остеопороза у женщин в постменопаузе, страдающих гипертонической болезнью. *Уральский медицинский журнал* 2009;(2):62–7. [Nazarova A.V., Ershova O.B., Belova K.Yu. et al. Preliminary analysis of the factors associated with the development of osteoporosis in postmenopausal women suffering from hypertension. *Ural'skij medicinskij zhurnal* = Urals Medical Journal 2009;(2):62–7 (In Russ.)].
- Хозяинов Н.Ю., Брук Т.В. Снижение минеральной плотности костной ткани как прогностический маркер ремоделирования сердца при артериальной гипертензии. *Адаптивная физическая культура* 2007;4(32):26–30. [Khozyainov N.Yu., Bruk T.V. Reduction of bone mineral density as a prognostic mark of heart remodeling in arterial

hypertension. Adaptivnaya fizicheskaya kul'tura = Adaptive physical training 2007;4(32):26–30. (In Russ.)).

18. Ларева Н.В., Говорин А.В., Перевалова Н.Г. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у женщин в постменопаузе. Дальневосточный медицинский журнал 2008;(2):13–5. [Lareva N.V., Govorin A.V., Perevalova N.G. Structural and functional changes in the left ventricle in postmenopausal women. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal 2008;(2): 13–5. (In Russ.)].

19. Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у женщин с ИБС и высоким риском остеопоротических переломов. Забайкальский медицинский вестник 2014;(4):159–63. [Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V. Contour analysis of the central pulse wave and elastic properties of arteries in women with IHD and high risk of osteoporotic fractures. Zabajkal'skij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Herald 2014;(4):159–63. (In Russ.)].

20. Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз: костный метаболизм и кальцификация аортального клапана у пожилых. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008;1(3):65–9. [Rashid M.A., Karpova N.Yu., Shostak N.A., Kazakova T.V. Calcified aortic stenosis: bone metabolism and calcification of the aortic valve in the elderly. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery 2008;1(3):65–9. (In Russ.)].

ORCID автора

С.Ю. Царенок: <https://orcid.org/0000-0002-7065-5737>

ORCID of author

S.Yu. Tsarenok: <https://orcid.org/0000-0002-7065-5737>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.10.2017. **Принята в печать:** 05.03.2018.

Article received: 08.10.2017. **Accepted for publication:** 05.03.2018.

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ СНИЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА И ХИРУРГА

Д.П. Котова^{1,2}, С.В. Котов^{1,2}, А.Л. Хачатрян^{1,2}, В.С. Шеменкова^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Цель исследования — оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов после проведения хирургических вмешательств «большого объема» на примере операции радикальной цистэктомии (РЦЭ).

Материалы и методы. В исследование включено 73 пациента, подвергшихся РЦЭ. Все больные были разделены на 2 группы: основную группу составили 29 пациентов, которые оставались под активным наблюдением терапевта в течение всего периода госпитализации и проходили при необходимости предоперационную подготовку (обследование в рамках выявленной сердечно-сосудистой патологии, коррекция и назначение медикаментозной терапии). В группу сравнения вошли 44 пациента, истории болезни которых были проанализированы ретроспективно. Больные этой группы не проходили расширенный терапевтический мониторинг ни в предоперационном, ни в послеоперационном периоде.

Результаты. У пациентов основной группы, несмотря на наличие в большинстве случаев сопутствующей патологии, в том числе кардиальной, частота послеоперационных осложнений была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Летальных случаев от кардиоэмболических осложнений среди пациентов, которым проводили активный терапевтический мониторинг, не было, в то время как в группе сравнения зафиксировано 6 случаев. Наблюдение терапевта на протяжении всего периода госпитализации, а также использование хирургического протокола ранней активизации пациента позволили значимо снизить продолжительность госпитализации (9 дней вместо 20) и сроки пребывания в отделении реанимации (2 дня вместо 5).

Заключение. Тщательная предоперационная подготовка и терапевтический послеоперационный мониторинг привели к снижению частоты смертельных исходов от сердечной патологии и длительности госпитализации у пациентов, перенесших РЦЭ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, кардиальные осложнения после цистэктомии, шкалы оценки периоперационных осложнений, предоперационная подготовка, хирургические осложнения после цистэктомии, протокол ERAS, операция Брикера, операция Штудера, подготовка к радикальной цистэктомии

Для цитирования: Котова Д.П., Котов С.В., Хачатрян А.Л., Шеменкова В.С. Оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов при проведении радикальной цистэктомии: взгляд терапевта и хирурга. Клиницист 2017; 11(3–4):59–64.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-59-64

ASSESSMENT OF FREQUENCY OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND THE POSSIBILITY OF THEIR REDUCTION IN PATIENTS WITH RADICAL CYSTECTOMY: THE SIGHT OF THERAPIST AND SURGEON

D.P. Kotova^{1,2}, S.V. Kotov^{1,2}, A.L. Khachatryan^{1,2}, V.S. Shemenkova^{1,2}

¹City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia;

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The aim of study: to estimate the frequency of postoperative complications and the ways of their reduction in patients after performing «large volume» surgical interventions on the example of radical cystectomy (RCE).

Materials and methods. The study included 73 patients who underwent RCE. All patients were divided into 2 groups: the main group consisted of 29 patients who remained under the active supervision of the therapist throughout the entire hospitalization and underwent preoperative preparation (cardiac examination, correction and prescription of medication). The comparison group comprised 44 patients whose medical history was retrospectively analyzed. Patients of this group did not undergo advanced therapeutic monitoring, both in the preoperative and postoperative period.

Results. In patients of the main group, despite the presence of concomitant pathology in most cases, including cardiac pathology, the frequency of postoperative complications was statistically significantly lower than in the comparison group. There were no lethal cases from cardioembolic complications in patients undergoing active therapeutic monitoring. The observation of the therapist throughout the entire hospitalization, as well as the use of the surgical protocol of early activation of the patient, significantly reduced the length of hospitalization, as well as the length of stay in the intensive care unit.

Conclusion. The introduction of the program of preoperative preparation and therapeutic postoperative monitoring led to a reduction in the incidence of cardiac death and duration of hospitalization in patients undergoing extensive surgical intervention.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, cardiac complications after cystectomy, scales of assessment of perioperative complications, preoperative preparation, surgical complications after cystectomy, ERAS protocol, Briker operation, Studer operation, preparation for radical cystectomy

For citation: Kotova D.P., Kotov S.V., Khachatrya A.L., Shemenkova V.S. Assessment of frequency of postoperative complications and the possibility of their reduction in patients with radical cystectomy: the sight of therapist and surgeon. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):59–64.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 11-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Частота развития РМП на 100 тыс. населения в год составляет 9,0 для мужчин и 2,2 для женщин. В Европейском союзе частота заболеваемости РМП составляет 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин [1]. В 2016 г. в Российской Федерации было выявлено 16 465 новых случаев РМП. В структуре онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место, на долю которого приходится 2,8 % всех опухолевых процессов; соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [2]. В настоящее время радикальная цистэктомия (РЦЭ) является стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП [3, 4].

Несмотря на развитие хирургии мочевого пузыря и современные медицинские технологии, РЦЭ является наиболее трудоемкой и сложной операцией в онкоурологической практике, летальность после которой колеблется от 1,2 до 9,0 % [5]. Частота ранних осложнений достигает 64 % [6, 7], а частота повторной госпитализации — до 19,8 % [8]. Возраст пациента как дополнительный фактор риска развития осложнений в послеоперационном периоде в настоящее время остается актуальным вопросом для обсуждения. В ряде работ показано, что больные более старшего возраста чаще имели эпизоды сердечно-сосудистых событий, которые повышали риск периоперационных осложнений [9, 10]. В ретроспективном исследовании В. Konety и соавт. было продемонстрировано, что до 12 % пациентов, перенесших РЦЭ, имели анамнез декомпенсированной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца или значимых нарушений ритма [10]. Тем не менее в литературе опубликован ряд работ, демонстрирующих отсутствие связи возраста с повышением частоты послеоперационных осложнений [11, 12]. В исследовании Т. Haden и соавт. было показано, что у пациентов старше 80 лет частота развития осложнений после проведения РЦЭ не отличалась от таковой в группе сравнения пациентов более

молодого возраста, однако риск летального исхода был выше [11].

Имеется небольшое количество работ, оценивающих возможные кардиальные осложнения у пациентов, перенесших РЦЭ. По данным литературы, частота сердечно-сосудистых событий после РЦЭ составляет от 1,4 до 4,1 % [10, 13]. Исследования проводили на сравнительно небольшой когорте больных [13], что обуславливает актуальность исследований по изучению данной проблемы и формирования мультидисциплинарного подхода команды врачей (терапевта, хирурга) к подготовке и ведению пациента перед РЦЭ.

Цель исследования — оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов после проведения хирургических вмешательств большого объема на примере операции РЦЭ.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены 29 пациентов, которым в период с 2016 по 2017 г. в Клинике урологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» одним хирургом была выполнена открытая РЦЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией с использованием «протокола ускоренного восстановления пациентов после хирургического вмешательства» — «сокращенного» варианта протокола ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Основные пункты данного метода: коррекция сопутствующей патологии до операции, отсутствие подготовки кишечника и послеоперационных дренажей, обогрев пациента и инфузионных растворов во время операции, ранняя активизация и кормление. Оперативное вмешательство проводили под комбинированным эндотрахеальным наркозом в плановом порядке. РЦЭ по поводу клинически локализованной формы РМП (cT1 – T2) выполнена 20 (68,9 %) пациентам, по поводу местнораспространенного процесса (cT3 – T4) — 9 (31,1 %) пациентам. Неоадьювантную химиотерапию перед выполнением РЦЭ проводили 14 больным.

Таблица 1. Классификация хирургических осложнений по Clavien–Dindo

Table 1. The Clavien–Dindo classification of surgical complications

Степень Grade	Определение Definition
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, or radiologic intervention. Therapeutic treatment is allowed: antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, physiotherapy. Also includes wound infection treatment
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания Requires treatment in the form of blood transfusion, enteral or parenteral nutrition
IIIa	Требуется хирургическое/эндоскопическое/радиологическое вмешательство без общей анестезии Requires surgical/endoscopic/radiological intervention without general anesthesia
IIIb	Требуется хирургическое/эндоскопическое/радиологическое вмешательство под общей анестезией Requires surgical/endoscopic/radiological intervention under general anesthesia
IVa	Жизнеугрожающие осложнения с недостаточностью одного органа Life-threatening complications with single organ dysfunction
IVb	Жизнеугрожающие осложнения с полиорганной недостаточностью Life-threatening complications with multiorgan dysfunction
V	Смерть больного Death of a patient

Группа сравнения была сформирована путем ретроспективной оценки 44 историй болезни пациентов, подвергшихся РЦЭ в период с 2011 по 2014 г. в этой же клинике (оперативное вмешательство проводил 1 хирург без применения протокола ERAS).

В основную группу вошли 25 (86,2 %) мужчин и 4 (13,8 %) женщины, средний возраст составил 65,3 года (36–79 лет). В группу сравнения вошли 31 (70,5 %) мужчина и 13 (29,5 %) женщин, средний возраст составил 67,5 (61–74) лет. Обе группы статистически значимо не различались по возрасту, полу, сравниваемым оценочным шкалам периоперационных осложнений ($p > 0,05$).

Деривацию мочи осуществляли как инконтинентной, так и континентной методиками, при этом обладала операция Бриккера (Bricker). Мочеточниково-кишечные анастомозы формировали по прямой методике Nesbit. Методы деривации мочи у пациентов основной группы представлены на рисунке. В группе сравнения также операцией выбора была методика по Бриккеру. Из методов деривации мочи: операция Штудера (Studer) выполнена 5 пациентам, операция Бриккера – 21 пациенту. Отведение мочи путем формирования уретерокутанеостомии у пациентов до 75 лет было выполнено 2 (8 %) пациентам, в старшей возрастной группе – 1 (25 %) пациенту. Статистически значимых закономерностей между выбором метода деривации мочи и развитием послеоперационных осложнений не получено.

У всех 29 пациентов основной группы проводили оценку сопутствующей патологии соматического

профиля, расчет периоперационных кардиологических рисков с использованием шкалы POSSUM, дополнительное кардиологическое обследование при необходимости (эхокардиография, проба с физической нагрузкой, суточное мониторирование артериального давления, мониторирование электрокардиограммы по Холтеру), оценку приема и коррекцию медикаментозной терапии, активный терапевтический мониторинг в послеоперационном периоде в отделении урологии. В ходе обследования 20 пациентам основной группы потребовались госпитализация в терапевтическое отделение для дополнительного обследования и коррекция проводимой терапии. Возможные хирургические осложнения у всех пациентов оценивали по классификации Clavien–Dindo (табл. 1). Расчет данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) непараметрическими методами (метод Спирмена) с учетом имеющейся выборки.

Результаты

Большинство пациентов основной группы ($n = 23$; 79,3 %) имели сопутствующую соматическую патологию, в том числе гипертоническую болезнь ($n = 14$; 48,3 %), ишемическую болезнь сердца и стентирование коронарных артерий в анамнезе ($n = 4$; 13,8 %), сахарный диабет 2-го типа ($n = 4$; 13,8 %), декомпенсацию сердечной недостаточности ($n = 1$; 3,4 %), патологию легких – бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких ($n = 4$; 13,8 %), острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$; 3,4 %), другие заболевания – анемию, язвенную болезнь же-

Таблица 2. Хирургические послеоперационные осложнения по Clavien–Dindo и летальность у пациентов, перенесших РЦЭ

Table 2. Surgical postoperative complications per the Clavien–Dindo classification and mortality in patients after radical cystectomy

Параметр Parameter	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	29 (39,7)	44 (60,3)
90-дневная летальность 90-day mortality	3	10*
Осложнения I–II степени Grade I–II complications	7	18*
Осложнения III–IV степени Grade III–IV complications	5	9*

* $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с основной группой.* $p < 0,05$ – differences are statistically significant compared to the main group.

лудка, хроническую артериальную недостаточность ($n = 4$; 13,8 %). Индекс коморбидности Чарлсона у данной группы больных составил 6,8 (5; 8), по шкале POSSUM – 33 (31; 38). В группе сравнения оценка сопутствующей патологии была затруднена в связи с отсутствием тщательного терапевтического мониторинга на догоспитальном этапе. У всех пациентов основной группы контролировали электрокардиограмму до и после оперативного вмешательства, что позволило в 1 случае диагностировать развитие острого коронарного синдрома в раннем послеоперационном периоде и провести стентирование коронарных артерий в рекомендованные сроки.

Результаты сравнения частоты послеоперационных хирургических осложнений и общей летальности в обеих группах представлены в табл. 2. По данным проведенного сравнительного исследования, отмечено, что частота послеоперационных хирургических осложнений и уровень летальности были выше в группе пациентов без применения протокола ERAS. При этом преобладали явления гастростаза, пареза кишечника и пиелонефрит, что требовало повторной установки назогастрального зонда, дополнительной стимуляции кишечника и применения антибактериальной терапии.

Распределение больных в зависимости от методов деривации мочи
Patient distribution by urine diversion method

В группе сравнения 6 пациентов умерли от кардиоэмболических осложнений: в 3 случаях развился острый инфаркт миокарда, в 2 случаях – тромбоэмболия легочной артерии, в 1 случае – острое нарушение мозгового кровообращения. В основной группе пациентов, которым проводили «активный терапевтический мониторинг» (дополнительное предоперационное обследование с учетом имеющейся сопутствующей патологии соматического профиля, дополнительное наблюдение терапевта в послеоперационном периоде), летальных исходов от кардиальных осложнений не было.

При оценке дополнительных конечных точек выявлено статистически значимое снижение продолжительности госпитализации в основной группе: 9 (7–18) против 20 (17–25) дней; $p = 0,0006$, а также длительности пребывания в отделении реанимации: 2 (2,00–2,25) против 5 (3,75–7,00) дней; $p = 0,0001$.

Обсуждение

РЦЭ – объемное реконструктивно-восстановительное оперативное вмешательство, ухудшающее качество жизни пациента. Основными задачами, которые стоят перед врачами, ведущими данных пациентов, наряду с улучшением онкологических результатов является снижение частоты послеоперационных осложнений, как хирургических, так и кардиологических, что требует мультидисциплинарного подхода хирурга и терапевта. По данным современной литературы, в раннем послеоперационном периоде (до 90 дней) частота хирургических осложнений достигает 64 %, при этом преобладают инфекционные и связанные с желудочно-кишечным трактом (гастростаз, парез кишечника) осложнения [5, 8]. В нашем исследовании частота осложнений достигла 61,3 %. По данным литературы, частота сердечно-сосудистых событий после РЦЭ составляет от 1,4 до 4,1 % [4, 11]. В нашей работе в группе пациентов при отсутствии «активного терапевтического мониторинга» кардиальные осложнения составили 13,6 %, а при наблюдении

пациентов терапевтом на протяжении всего срока госпитализации — только 3,4 %.

В современной медицине в основе профилактики ранних хирургических осложнений после РЦЭ лежит применение протокола ускоренного восстановления пациентов после операции — ERAS, а в дальнейшем необходима коррекция метаболических нарушений. Для профилактики кардиоэмболических осложнений рекомендуются использование определенных шкал (Lee, Gupta, POSSUM) и возможная коррекция имеющихся факторов риска.

По данным различных авторов, использование протокола ERAS при проведении РЦЭ продемонстрировало снижение летальности, сроков стационарного лечения и частоты повторных госпитализаций; однако частота тяжелых послеоперационных осложнений оставалась достаточно высокой, что также выявлено нами при проведении настоящего исследования. В группе пациентов с применением частичного протокола ERAS частота послеоперационных хирургических осложнений и летальности была меньше, чем в группе пациентов без применения протокола ERAS. Активное наблюдение пациента терапевтом в течение всего срока госпитализации, коррекция

медикаментозной терапии и предоперационное обследование на догоспитальном этапе значительно снижали развитие кардиологических осложнений в послеоперационном периоде, в том числе и сроки самой госпитализации.

Заключение

Послеоперационные кардиальные осложнения наряду с хирургическими в настоящее время остаются наиболее частыми причинами удлинения сроков госпитализации и послеоперационной летальности у пациентов, подвергшихся РЦЭ. Большая часть больных имеет в анамнезе ту или иную сердечно-сосудистую патологию, не всегда диагностированную ранее или компенсированную, что повышает возможный риск периоперационных осложнений. Обследование пациента у терапевта перед планируемым оперативным вмешательством, подбор и коррекция медикаментозной терапии, а также активный мониторинг больного не только хирургом, но и терапевтом в послеоперационном периоде позволяют снизить частоту возможных сердечно-сосудистых событий и уменьшить продолжительность госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes J., Lebre T., Compérat E. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71(3):462–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020. PMID: 27375033.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость, смертность). М.: МНИОИ им П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity, mortality). Moscow: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen — branch FSBI «NMRC of radiology» of the Russian Ministry of Health, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Лоран О.Б., Серегин И.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. 10-летний опыт применения прямых уретероинтестинальных анастомозов при кишечной деривации мочи после радикальной и простой цистэктомии. *Урология* 2015;(4):48–51. PMID: 26665765. [Loran O.B., Seregin I.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. 10-year experience of using direct uretero-intestinal anastomoses in intestinal urine derivation after radical and simple cystectomy. *Urologiya = Urology* 2015;(4):48–51. PMID: 26665765. (In Russ.)].
4. Даренков С.П., Котов С.В., Проскоков А.А. и др. Значение программы «хирургия быстрого восстановления» в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря. *Урология* 2015;(6):109–15. PMID: 28247690. [Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A. et al. The importance of the program «rapid recovery surgery» in the surgical treatment of bladder tumors. *Urologiya = Urology* 2015;(6):109–15. PMID: 28247690. (In Russ.)].
5. Aziz A., May M., Burger M. et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol* 2014;66(1):156–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.018. PMID: 24388438.
6. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031. PMID: 18675501.
7. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. и др. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2013;(4):49–53. [Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Kotov S.V. et al. Postoperative complications of radical cystectomy with ortho- and heterotopic intestinal plasticity (review). *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Vestnik of the Russian State Medical University* 2013;(4):49–53. (In Russ.)].
8. Harraz A.M., Osman Y., El-Halwagy S. et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series. *BJU Int* 2015;115(1):94–100. DOI: 10.1111/bju.12830. PMID: 24905239.
9. Stein J., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
10. Konety B., Allareddy V., Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology* 2006;68:58–64. DOI: 10.1016/j.urology.2006.01.051. PMID: 16806414.
11. Haden T.D., Prunty M.C., Jones A.B. et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians

Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? Eur Urol Focus 2017;pii: S2405–4569(17)30197–9. DOI: 10.1016/j.euf.2017.08.005. PMID: 28865996.

12. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. Eur Urol 2007;51(2):397–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.014. PMID: 16905242.

13. Fisher M.B., Svatek R.S., Hegarty P.K. et al. Cardiac history and risk of post-cystectomy cardiac complications. Urology 2009;74(5):1085–9. DOI: 10.1016/j.urol-ogy.2009.04.103. PMID: 19758689.

ORCID авторов

Д.П. Котова: <http://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

С.В. Котов: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

А.Л. Хачатрян: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

В.С. Шеменкова: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

ORCID of authors

Д.П. Kotova: <http://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

A.L. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

V.S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.03.2018. **Принята в печать:** 10.04.2018.

Article received: 01.03.2018. **Accepted for publication:** 10.04.2018.

ГЕНДЕРНАЯ И ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА МНОЖЕСТВЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.С. Асфандиярова¹, О.В. Дашкевич¹, Е.В. Заикина¹, Е.И. Сучкова¹, Н.В. Хотеевкова², А.Н. Якубенко²,
И.А. Прокудина², Т.С. Волхонцева², Е.А. Печенкина², Е.В. Красильникова², О.А. Маркина³, М.Н. Алексеева³

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

²ГБУ РО «Городская поликлиника № 6»; Россия, 390005 Рязань, ул. Гагарина, 53;

³ГБУ РО «Городская клиническая больница № 10»; Россия, 390044 Рязань, ул. Крупской, 26

Контакты: Наиля Сайфуллаевна Асфандиярова n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Цель исследования — изучить гендерную и возрастную структуру множественных хронических заболеваний (МХЗ) среди больных, обратившихся к терапевту.

Материалы и методы. Обследовано 1940 пациентов, находящихся под наблюдением врачей-терапевтов ряда поликлиник г. Рязани и Рязанской области: 646 мужчин и 1294 женщины в возрасте от 18 до 99 лет. Перечень заболеваний включал сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, органов желудочно-кишечного тракта, почек, онкологические заболевания, сахарный диабет и др. Все диагнозы установлены согласно общепринятым критериям. Больные были разделены на 5 возрастных групп; определяли возрастную и гендерную структуру МХЗ, а также рассчитывали индекс полиморбидности (общее число болезней/1 пациент).

Результаты. Среди пациентов с МХЗ во всех возрастных категориях отмечено преобладание женщин. В структуре МХЗ выявлено преобладание заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и суставов. По мере старения установлено нарастание доли больных с поражением большинства органов и систем. Однако у долгожителей язвенная болезнь, сахарный диабет, онкологические и аутоиммунные заболевания встречались реже. У мужчин количество болезней, приходящихся в среднем на 1 пациента, выше, однако после 75 лет количество заболеваний у женщин превышало аналогичные показатели у мужчин. При ожирении с увеличением возраста индекс полиморбидности увеличивался большими темпами, чем при его отсутствии. Гендерные различия заключаются в преобладании язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки, хронических неспецифических заболеваний легких, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей у мужчин и заболеваний почек, сахарного диабета 2-го типа у женщин.

Заключение. Основными причинами полиморбидности являются старение и ожирение. В структуре МХЗ преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, суставов, почек. Отмечается гендерное различие распространенности ряда заболеваний.

Ключевые слова: множественные хронические заболевания, полиморбидность, старение, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неспецифические заболевания легких, заболевания печени, заболевания почек, сахарный диабет, онкологические заболевания

Для цитирования: Асфандиярова Н.С., Дашкевич О.В., Заикина Е.В. и др. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области. Клиницист 2017;11(3–4):65–72.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-65-72

GENDER AND AGE STRUCTURE OF MULTIPLE CHRONIC DISEASES IN PATIENTS OF RYAZAN REGION

N.S. Asfandiyarova¹, O.V. Dashkevich¹, E.V. Zaikina¹, E.I. Suchkova¹, N.V. Khoteevskaya², A.N. Yakubenko², I.A. Prokudina²,
T.S. Volkhontseva², E.A. Pechenkina², E.V. Krasilnikova², O.A. Markina³, M.N. Alekseeva³

¹ I.P. Pavlov Rязan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltmaya St., Ryazan 390026, Russia;

²City polyclinic № 6; 53 Gagarin St., Ryazan 390005, Russia;

³City Clinical Hospital № 10; 26 Krupskaya St., Ryazan 390044, Russia

The study objective is to investigate gender and age structure of multiple chronic conditions (MCC) among patients seeking medical help from a primary care physician.

Materials and methods. In total, 1940 patients under the care of primary care physicians in several polyclinics of Ryazan and the Ryazan Region were examined: 646 men and 1294 women aged 18–99. The list of conditions included cardiovascular disorders, lung, gastrointestinal, kidney diseases, oncological diseases, diabetes mellitus, etc. All diagnoses were made per the generally accepted criteria. The patients

were divided into 5 age groups; age and gender structure of MCC, as well as polymorbidity index (total number of conditions per 1 patient), were determined.

Results. Among all patients with MCC in all age groups, the number of women was larger than men. In the structure of MCC, predominance of cardiovascular disorders, diseases of the kidneys and joints was observed. With age, the fraction of patients in whom the majority of organs and systems was affected increased. However, in older patients, peptic ulcer disease, diabetes mellitus, oncological and autoimmune diseases were comparatively rare. In men, the mean number of diseases per 1 patient was higher, but after 75 years of age the number of conditions in women exceeded the number in men. In obese patients, age increase led to quicker polymorbidity increase than in normal patients. The gender differences consisted of the prevalence of stomach/duodenal peptic ulcer, non-specific lung diseases, obliterating atherosclerosis of the lower extremities in men, and kidney diseases, diabetes mellitus type 2 in women.

Conclusion. The main causes of polymorbidity are old age and obesity. In the structure of MCC, cardiovascular diseases, kidney and joint disorders are the most common. A gender difference in the incidence of some diseases is observed.

Key words: multiple chronic conditions, polymorbidity, ageing, obesity, cardiovascular diseases, chronic non-specific lung diseases, liver disorders, kidney disorders, diabetes mellitus, oncological diseases

For citation: Asfandiyarova N.S., Dashkevich O.V., Zaikina E.V. et al. Gender and age structure of multiple chronic diseases in patients of Ryazan region. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):65–72.

Введение

Демографическое старение населения, отмечаемое в последние десятилетия не только во всем мире, но и в России, включая Рязанскую область [1], сопровождается увеличением числа больных, страдающих множественными хроническими заболеваниями (МХЗ), когда у 1 пациента выявляются 2 и более заболеваний. И если раньше МХЗ уделялось недостаточно внимания, то сейчас перед медициной остро встала проблема полиморбидности (мультиморбидности), так как каждое последующее заболевание, развивающееся на фоне морфофункциональных изменений органов и систем, сопутствующих старению, ухудшает течение предшествующих заболеваний, усложняет лечение, утяжеляет прогноз, ухудшает качество жизни, требует больших экономических затрат на обслуживание пациента [2–8].

В большинстве работ, посвященных проблеме, отмечено, что фенотипические проявления при полиморбидности отличаются от простой суммы клинических проявлений заболеваний, составляющих МХЗ. Это обусловлено не только взаимовлиянием различных заболеваний, но и инволютивными процессами, наблюдающимися в организме, на фоне которых развиваются МХЗ. Это, безусловно, требует персонализированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации данной категории пациентов. Несмотря на большое количество работ по исследованию полиморбидности, проблема далека от разрешения. Это обусловлено отсутствием стандартизованного перечня заболеваний (в научной литературе рассматривают варианты от 4 до 185), позволяющих изучить распространенность и структуру МХЗ. Также недостаточно изучены факторы риска МХЗ, нет общепринятого критерия прогноза, не разработаны варианты лечения, реабилитации и профилактики [9, 10].

Это и определило основную цель настоящего исследования: на 1-м этапе изучить гендерную

и возрастную структуру МХЗ (полиморбидности, мультиморбидности) среди больных, обратившихся к терапевту.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели было обследовано 1940 больных (646 мужчин и 1294 женщины в возрасте от 18 до 99 лет), находящихся под диспансерным наблюдением врачей-терапевтов ряда поликлиник г. Рязани и Рязанской области и отобранных методом случайной выборки. Критерии включения пациентов в исследование: добровольное согласие на участие в эксперименте, наличие 2 и более заболеваний. Перечень заболеваний, которые были включены в список, представлял собой видоизмененный перечень заболеваний, разработанный М. Charlson и соавт. [11] для определения прогностического индекса полиморбидности, и включал следующие заболевания/состояния: ожирение, остеоартрит, артериальную гипертензию, стенокардию, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, цереброваскулярную болезнь, гемиплегию после острого нарушения мозгового кровообращения, деменцию, хронические неспецифические заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, заболевания печени (стеатоз, гепатит, цирроз), почек (пиелонефрит, гломерулонефрит), онкологические заболевания, сахарный диабет (СД), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, лейкозы/лимфомы, диффузные заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекцию/синдром приобретенного иммунодефицита человека. Все диагнозы установлены на основании результатов клинико-биохимических, инструментальных и морфологических исследований согласно общепринятым критериям, разработанным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Национальными обществами кардиологов,

Таблица 1. Возрастная и гендерная характеристика больных

Table 1. Age and gender characteristics of patients

Возраст, лет Age, years	Число обследованных пациентов, n (%) Number of examined patients, n (%)	Мужчины, n Men, n	Женщины, n Women, n	Мужчины : женщины Men : women
18–44	136 (7,01)	58	78	1:1,34
45–59	493 (25,41)	191	302	1:1,58
60–74	740 (38,14)	247	493	1:2,0
75–89	534 (27,53)	145	389	1:2,68
>90	37 (1,91)	5	32	1:6,40
Всего Total	1940 (100)	646	1294	1:2,0

гастроэнтерологов, пульмонологов. Все данные обследований получены при анализе амбулаторных карт.

Больные были распределены на 5 возрастных групп согласно классификации ВОЗ от 2016 г.: 18–44 года (молодой возраст), 45–59 лет (средний возраст), 60–74 года (пожилой возраст), 75–90 лет (старческий возраст), старше 90 лет (долгожители). Определяли распространенность МХЗ, а также возрастную и гендерную структуру среди населения Рязанской области. Вычисляли индекс полиморбидности по Л.Б. Лазебнику и др. (общее число болезней/1 пациент) [3]; данный показатель позволяет судить о степени обремененности болезнями или о степени отягощенности коморбидного статуса. В каждой возрастной группе определяли число больных, имеющих 2 или более 6 заболеваний.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 1. По мере старения число больных увеличивается; однако после 75 лет, особенно после 90 лет, численность больных резко уменьшается. Во всех возрастных категориях отмечено преобладание женщин.

Индекс полиморбидности по мере увеличения срока жизни увеличивается вне зависимости от пола; однако количество заболеваний в среднем до 75 лет преобладает у мужчин с последующей инверсией, когда у женщин количество заболеваний выравнивается, а затем превышает аналогичные показатели у мужчин (табл. 2). Число больных, имеющих 2 заболевания, по мере старения уменьшается, и, напротив, число больных, страдающих 6 и более заболеваниями, увеличивается; однако среди долгожителей (старше 90 лет) число больных с 6 заболеваниями почти в 2 (1,84) раза ниже, чем в группе лиц старческого возраста.

Структура МХЗ среди больных, обратившихся к терапевту, представлена в табл. 3. Гендерные различия

Таблица 2. Индекс полиморбидности в зависимости от пола и возраста ($M \pm SD$)

Table 2. The index of polymorbidity, depending on gender and age ($M \pm SD$)

Группа Group	18–44 года 18–44 years	45–59 лет 45–59 years	60–74 года 60–74 years	75–90 лет 75–90 years	>90 лет >90 years
Вся группа All group	2,54 $\pm$ 0,82	3,16 $\pm$ 1,45#	4,13 $\pm$ 1,74#	5,05 $\pm$ 1,61#	6,50 $\pm$ 1,64#
Мужчины Men	2,66 $\pm$ 0,83	3,45 $\pm$ 1,80#	4,41 $\pm$ 1,92#	4,86 $\pm$ 1,63#	6,00 $\pm$ 2,16#
Женщины Women	2,42 $\pm$ 0,72*	2,98 $\pm$ 1,15***#	3,98 $\pm$ 1,62*#	5,12 $\pm$ 1,60	6,57 $\pm$ 1,59**#

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с мужчинами той же возрастной группы; # $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с последующей возрастной группой.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – differences are statistically significant compared to men in the same age group; # $p < 0,001$ – differences are statistically significant compared to the next age group.

Таблица 3. Возрастная структура множественных хронических заболеваний, %

Table 3. Age structure of multiple chronic conditions, %

Заболевание Condition	18–44 года, n = 136 18–44 years, n = 136	45–59 лет, n = 493 45–59 years, n = 493	60–74 года, n = 740 60–74 years, n = 740	75–90 лет, n = 534 75–90 years, n = 534	>90 лет, n = 37 > 90 years, n = 37
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	47,8	82,6	93,4	77,7	97,3
Стенокардия Angina	1,5	14,6	45,4	75,3	89,2
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	0,7	3,0	8,8	12,7	10,8
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	3,7	14,4	38,1	61,0	75,7
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular disease	7,4	13,8	34,7	63,7	89,2
Хронические неспецифические заболевания легких Chronic non-specific lung diseases	25	17,4	18,2	14	16,2
Язвенная болезнь Peptic ulcer disease	13,2	9,5	10,9	6,6	2,7
Сахарный диабет Diabetes mellitus	4,4	10,8	22,4	20,4	8,1
Заболевания печени Liver disorders	39,7	19,5	20,8	15,4	37,8
Заболевания почек Kidney disorders	55,9	42,4	34,7	35,0	67,6
Онкологические заболевания Oncological diseases	5,9	10,1	12,2	11,8	2,7
Лимфомы/лейкозы Lymphomas/leukemias	1,5	1,4	0,7	0,7	0
Диффузные заболевания соединительной ткани Diffuse connective tissue disease	2,9	1,1	2,2	0,9	0
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей Obliterating atherosclerosis of the lower extremities	0	1,4	2,3	3,0	5,4
Остеоартрит Osteoarthritis	35,2	55,2	57,7	68,7	100
Ожирение Obesity	27,4	28,1	24,2	27,8	30,0

в структуре МХЗ отмечены уже в возрасте 18–44 года: артериальная гипертензия чаще встречается у мужчин, чем у женщин (62,1 % против 37,2 %; $p < 0,01$), при этом у женщин артериальная гипертензия обычно ассоциирована с заболеваниями почек. Стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность в этом возрастном периоде встречаются в единичных случаях и исключительно среди мужчин. По остальным заболеваниям значимых различий не установлено, за исключением язвенной болезни, которая преобладает у мужчин (20,7 % против 7,7 %; $p < 0,05$), и заболеваний почек, которые чаще встречаются у женщин (34,5 % против 71,8 %; $p < 0,001$).

В возрасте 45–59 лет различия в доле пациентов, обратившихся к терапевту с артериальной гипертензией, стираются: ею страдают 84,8 % мужчин и 81,8 % женщин. Однако гендерное различие в доле сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом, становится более выраженным: стенокардия выявлена у 25,1 % мужчин и у 7,9 % женщин ($p < 0,001$); инфаркт миокарда – у 7,3 % против 0,3 % ($p < 0,001$); хроническая сердечная недостаточность – у 18,8 % против 11,6 % ($p < 0,05$); цереброваскулярная болезнь – у 18,8 % против 10,6 % ($p < 0,05$). У мужчин продолжает преобладать язвенная болезнь ($p < 0,001$), а у женщин – заболевания почек ($p < 0,001$). Вместе

с тем у мужчин начинает нарастать доля больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (23 % против 14 %; $p < 0,05$) и с заболеваниями печени (26,7 % против 14,9 %; $p < 0,001$). По остальным заболеваниям (СД, аутоиммунные и онкологические заболевания, остеоартрит) значительных различий не выявлено. Впервые в этой возрастной группе появляются пациенты с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, и несмотря на то что женщин было в 3,7 раза меньше, различия оказались статистически незначимы.

В возрасте 60–74 года на фоне нарастания доли пациентов с ССЗ гендерное различие сохраняется, несмотря на стремительное увеличение числа женщин с заболеваниями, обусловленными атеросклеротическими изменениями: стенокардия у мужчин – 51,4 %, у женщин – 42,4 % ($p < 0,05$); инфаркт миокарда – 17,4 % против 4,5 % ($p < 0,001$). Тенденция по доле выявления тех или иных заболеваний идентична таковой в группе среднего возраста, за исключением нарастания доли пациентов с СД среди женщин пожилого возраста по сравнению с мужчинами (17,4 % против 24,9 %; $p < 0,05$) и появления статистически значимого различия по выявлению облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у мужчин (4,5 % против 1,2 %; $p < 0,01$).

В возрасте 75–90 лет доля больных с ССЗ продолжает нарастать, и в этой возрастной группе стенокардия уже чаще встречается у женщин (69,7 % против 77,4 %; $p > 0,05$). Несмотря на то что доля больных инфарктом миокарда у мужчин увеличилась незначительно, а у женщин более чем в 2 раза, гендерные различия сохраняются. У мужчин в 2 раза чаще встречается гемиплегия, несмотря на одинаковую частоту цереброваскулярной болезни. На фоне снижения доли больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и язвенной болезнью эти заболевания продолжают превалировать среди мужчин. Гендерное преобладание женщин по заболеваниям почек исчезло.

У долгожителей гендерные различия по частоте заболеваний нивелируются.

Ожирение в исследованной популяции встречалось у 25,7 % больных, при этом значительных различий по мере старения не отмечено. Гендерное различие в группах не выявлено, несмотря на некоторое преобладание женщин с ожирением в молодом возрасте (19,0 % против 32,1 %; $p > 0,05$). Среди долгожителей-мужчин пациенты с ожирением отсутствуют. С увеличением возраста индекс полиморбидности при ожирении увеличивается большими темпами, чем при его отсутствии ($p < 0,05$ для всех возрастных групп, начиная с возраста 45–59 лет).

Обсуждение

Проведение сравнительного анализа результатов настоящего исследования по изучению гендерной

и возрастной структуры МХЗ и данных других исследователей затруднено из-за различий в количестве заболеваний, включенных в перечень, а также возрастной градации пациентов (не все исследователи придерживаются рекомендаций, принятых ВОЗ). Мы полагаем, что есть настоятельная необходимость, во-первых, придерживаться возрастной градации, предложенной ВОЗ, во-вторых, включить в перечень такие заболевания, как артериальная гипертензия, остеоартрит и ожирение, так как именно они часто определяют уровень индекса полиморбидности, а ожирение является фактором риска развития ССЗ и онкологических заболеваний, определяющих прогноз.

Учитывая вышеописанные проблемы, мы тем не менее провели сравнительный анализ и установили, что доля больных с МХЗ среди жителей Рязанской области, обратившихся к терапевту, несколько превышает частоту в других странах, что обусловлено различием перечней заболеваний [12, 13]. Однако наши результаты сопоставимы с данными, полученными S.M. Ornstein и соавт., которые при обследовании 667 379 человек выявили МХЗ у 45,2 % больных [7]. Вместе с тем A. Marengoni и соавт. сообщают, что распространенность МХЗ может колебаться от 21 до 98 % [9]. Это подтверждают результаты изучения частоты МХЗ по патологоанатомическим вскрытиям: они встречаются в разных возрастных группах до 94,2 % случаев [14, 15]. Это может свидетельствовать о том, что не все заболевания выявляются при клиническом обследовании.

Увеличение числа больных МХЗ по мере старения объяснимо: именно возраст обуславливает инволютивные процессы, которые способствуют развитию заболеваний; также по мере старения идет накопление заболеваний от воздействия внешних факторов. Снижение общего числа больных после 75 и особенно после 90 лет связано с естественной убылью населения в этот возрастной период. Преобладание женщин во всех возрастных категориях, особенно выраженное в пожилом возрасте и старше, свидетельствует о большей продолжительности жизни у женщин, возможно, обусловленной протективным эффектом эстрогенов, в результате чего атеросклеротические процессы начинаются значительно позже. Преобладание женщин и пожилых среди пациентов с МХЗ наблюдали и другие исследователи, но никто из них не отмечал, что у мужчин количество заболеваний в среднем выше, поскольку индекс полиморбидности не высчитывался.

Увеличение индекса полиморбидности по мере старения обусловлено дегенеративно-дистрофическими процессами, в том числе дефицитом половых гормонов, сопутствующих старению, а также влиянием внешних факторов (курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, нарушение рационального питания, стрессы и проч.), и, безусловно,

влиянием наследственности. Индекс полиморбидности исследуется только отечественными авторами [3, 4, 14], и результаты настоящей работы соответствуют данным, полученным этими исследователями. Мы согласны с мнением А.Л. Верткина, отметившего несколько периодов в развитии МХЗ, когда по мере влияния факторов риска с увеличением возраста в организме происходят изменения, приводящие к развитию заболеваний, с последующим увеличением их количества и формированием полиорганной недостаточности, обуславливающих летальный исход [3].

Отмечаемое гендерное различие индекса полиморбидности, когда количество заболеваний на 1 человека до 75 лет преобладает у мужчин, а затем происходит инверсия, и индекс полиморбидности становится выше у женщин, может быть следствием протективного эффекта эстрогенов в молодом и среднем возрасте; а в последующем, когда инволютивные изменения гормональной системы уже не в состоянии защитить женщин, начинается развитие атеросклеротических и метаболических процессов и у них, что приводит к увеличению количества ассоциированных с ними заболеваний. У женщин эти процессы начинаются на 20 лет позже, чем у мужчин, и достигают своего максимума на 75-м году жизни. Об этом свидетельствует возрастной сдвиг развития ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом (стенокардия, инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь): у мужчин эти заболевания начинают формироваться раньше, начиная с молодого возраста, встречаются чаще, и только к 75 годам показатели по сравнению с женщинами выравниваются, хотя инфаркт миокарда и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей по-прежнему преобладают среди мужчин. Следует подчеркнуть, что важной причиной развития ССЗ является высокая распространенность факторов риска их развития, выявленная как в Рязанской области, так и во всем мире [2].

Особую группу составляют долгожители (пациенты старше 90 лет), так называемая генетическая элита. И несмотря на то что нами не обнаружено снижения индекса полиморбидности у этой категории пациентов, выявленное другими исследователями [15, 16], число пациентов с 6 заболеваниями было почти в 2 (1,84) раза ниже, чем в группе лиц старческого возраста. Сложно предположить, что индекс полиморбидности составляет в среднем 2,37 при наличии инволютивных процессов практически во всех органах и системах, что может свидетельствовать о недообследованности пациентов или недоверии больных к медицине, когда больные не обращаются к врачам, рассматривая свои болезни как результат старения. Старение этой группы больных, видимо, идет по инволютивному пути (более благоприятному), когда преобладают дегенеративно-дистрофические процессы, а не по полиморбидному, когда отмечается развитие тяжелых заболеваний,

сокращающих срок жизни. Снижение доли больных язвенной болезнью может быть обусловлено либо снижением реактивности организма, либо бессимптомным, вялотекущим процессом, не позволяющим выявить заболевание. Следует отметить, что у долгожителей снижается доля онкологических заболеваний и СД, являющихся вескими причинами смерти, что, возможно, и позволило пациентам достичь преклонных лет.

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что старение является одной из глобальных причин полиморбидности.

Другой независимой причиной развития МХЗ является ожирение, распространенность которого в Рязанской области достаточно высока [2]. Исследование индекса полиморбидности показало, что в молодом возрасте (18–44 года) ожирение не оказывает значительного воздействия на частоту развития МХЗ; однако после 45 лет у мужчин и 60 лет у женщин количество заболеваний на 1 пациента лавинообразно нарастает. Инсулинорезистентность, лежащая в основе ожирения, способствует развитию ССЗ и СД, что соответственно обуславливает развитие поражения почек, печени, онкологических заболеваний и пр.

В структуре МХЗ особое место принадлежит артериальной гипертензии как наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологии: в возрасте до 45 лет она встречается примерно в половине случаев, при этом у мужчин значительно чаще, чем у женщин (62,1 % против 37,2 %; $p < 0,05$). У последних артериальная гипертензия обычно обусловлена заболеванием почек, что, возможно, связано с особенностями анатомического строения мочевыделительной системы у женщин, родами и проч., хотя встречается и эссенциальная артериальная гипертензия [17]. После 75 лет гендерные различия по заболеваниям почек нивелируются, что, возможно, обусловлено одинаково выраженными в них склеротическими процессами.

Наращение доли пациентов с поражением суставов по мере старения одинаково у мужчин и женщин и свидетельствует о дегенеративно-дистрофических и метаболических нарушениях, сопутствующих старению. Влияние оказывают и внешние факторы, такие как ожирение, физические нагрузки, нарушающие конгруэнтность суставов, и др.

На 4-м месте после ССЗ, заболеваний почек и суставов стоят хронические неспецифические заболевания легких. Начиная с 45 лет они преобладают у мужчин. Возможно, к этому периоду заканчивается формирование хронической обструктивной болезни легких как результат курения, которое чаще встречается среди мужчин. По статистике распространенность хронических неспецифических заболеваний легких должна быть несколько выше. Вероятно, низкая распространенность в целом связана с недообследованно-

стью пациентов. Другим фактором может быть отсутствие учета интерстициальных заболеваний легких, рост которых увеличивается с возрастом.

Гендерное различие касается и язвенной болезни, которая доминирует среди мужчин.

Более высокая доля пациентов с поражением печени в настоящем исследовании объясняется тем, что мы включали в исследование не только тяжелые, но и легкие формы ее поражения, такие как стеатоз печени.

Большое значение в формировании МХЗ принадлежит СД. Макро- и микроваскулярные ангиопатии, ассоциированные с нарушением углеводного обмена, вносят определенный вклад в развитие полиморбидности. Среди больных СД около 95 % пациентов страдали СД 2-го типа, преобладали женщины старше 60 лет. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [14].

Заключение

Анализ результатов по изучению гендерных и возрастных особенностей свидетельствует о том,

что основополагающими причинами развития МХЗ являются старение и ожирение. В структуре МХЗ преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, суставов, почек. По мере старения отмечается увеличение количества болезней, приходящихся в среднем на 1 пациента. У мужчин индекс полиморбидности выше, чем у женщин; однако после 75 лет ситуация кардинально меняется: количество заболеваний у женщин нарастает. Гендерные различия заключаются в преобладании язвенной болезни, хронических неспецифических заболеваний легких, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у мужчин и заболеваний почек, СД 2-го типа у женщин. Сердечно-сосудистая патология начинает формироваться у мужчин уже в молодом возрасте с увеличением частоты развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом коронарных сосудов, в среднем и пожилом возрасте с последующим нивелированием по сравнению с женщинами в старческом возрасте и у долгожителей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артемьева Г.Б., Гехт И.А. Некоторые демографические тенденции в Рязанской области. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2012;(3):78–82. [Artemyeva G.B., Gekht I.A. Demographic tendencies in the Ryazan Region. Rossiiskii medicobiologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Medicobiologic Bulletin n.a. acad. I.P. Pavlov 2012;3:78–82. (In Russ.)].
2. Бойцов С.А., Филиппов Е.В., Шальнова С.А. и др. Факторы риска неинфекционных заболеваний населения Рязанской области (по данным исследования МЕРИДИАН-РО как пилотного проекта исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина 2013;(6):48–54. [Boitsov S.A., Filippov E.V., Shalnova S.A. et al. Risk factors for noncommunicable diseases in the Ryazan Region (according to the data of the MERIDIAN-RU trial as the ESSE-RF pilot project). Prophylakticheskaya meditsina = Preventive Medicine 2013;6:48–54. (In Russ.)].
3. Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015. 150 с. [Vyortkin A.L. A comorbid patient. Guideline for practitioners. Moscow: Eksmo, 2015. 150 p. (In Russ.)].
4. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение. Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014. 320 с. [Lazebnik L.B., Vyortkin A.L., Konev Yu.V. et al. Aging. Professional medical approach. Moscow: Eksmo, 2014. 320 p. (In Russ.)].
5. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал 2014;29(1):7–12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases is an important problem of clinical medicine. Sibirskii meditsinskii zhurnal = Siberian Medical Journal 2014;29(1):7–12. (In Russ.)].
6. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Practice. Ann Fam Med 2005;3(3):223–8.
7. Ornstein S.M., Nietert P.J., Jenkins R.G., Litvin C.B. The prevalence of chronic diseases and multimorbidity in primary care practice: a PPRNet report. J Am Board Fam Med 2013;26(5):518–24.
8. Ward B.W., Black L.I. State and regional prevalence of diagnosed multiple chronic conditions among adults aged ≥18 years – United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(29):735–8.
9. Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. Ageing Res Rev 2011;10(4):430–9.
10. Schellevis F.G. Epidemiology of multiple chronic conditions: an international perspective. J Comorb 2013;3(Spec Issue):36–40. eCollection 2013.
11. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83.
12. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in General Practice: Prevalence, Incidence, and Determinants of Co-Occurring Chronic and Recurrent Diseases. J Clin Epidemiol 1998;51(5):367–75.
13. Britt H.C., Harrison C.M., Miller G.C., Knox S.A. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. Med J Aust 2008;189(2):72–7.
14. Верткин А.Л., Петрик Е.А., Аристархова О.Ю. Полиморбидность – причина диагностических ошибок и расхождения клинического и морфологического диагноза. Врач скорой помощи 2011;(6):18–22. [Vyortkin A.L., Petrik E.A., Aristarkhova O.Yu. Polymorbidity – the reason of diagnostic mistakes and difference in clinical and morphological diagnosis. Vrach skoroi pomoshchi = Emergency Doctor 2011;6:18–22. (In Russ.)].
15. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 576 с. [Vyortkin A.L., Zairat'yants O.V., Vovk E.I. The final diagnosis. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 576 p. (In Russ.)].
16. Горшунова Н.К., Медведев Н.В. Здоровье, полиморбидность и качество жизни людей старшего возраста и

долгожителей. Современные науко-
емкие технологии 2005;(4):40–2.
[Gorshuno-va N.K., Medvedev N.V.
Health, polymorbidity and life quality of
elderly and long-livers persons. Sovre-
mennye naukoymekie tehnologii = Mod-

ern High Technologies 2005;4:40–2.
(In Russ.)].
17. Ражабова Г.Б., Хамидова З.Н. Арте-
риальная гипертензия и поражение
почек у женщин фертильного возрас-
та. Наука молодых (Eruditio Juvenium)

2016;(2):139–46. [Razhabova G.B.,
Khamidova Z.N. Arterial hypertension
and kidney damage in fertile women.
Nauka molodyh = Science of Youth
(Eruditio Juvenium) 2016;2:139–46.
(In Russ.)].

ORCID авторов

Н.С. Асфандиярова: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8119>
О.В. Дашкевич: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5078>
Е.В. Заикина: <https://orcid.org/0000-0002-6615-6222>
Е.И. Сучкова: <http://orcid.org/0000-0002-7997-0338>
Н.В. Хотееenkova: <https://orcid.org/0000-0002-2628-0333>
А.Н. Якубенко: <https://orcid.org/0000-0002-0870-1077>
И.А. Прокудина: <https://orcid.org/0000-0002-7773-9984>
Т.С. Волхонцева: <https://orcid.org/0000-0002-7928-1743>
Е.А. Печенкина: <https://orcid.org/0000-0002-0532-4720>
Е.В. Красильникова: <https://orcid.org/0000-0001-7472-2004>
О.А. Маркина: <https://orcid.org/0000-0002-7018-551X>
М.Н. Алексеева: <https://orcid.org/0000-0001-5403-5194>

ORCID of authors

N.S. Asfandiyarova: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8119>
O.V. Dashkevich: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5078>
E.V. Zaikina: <https://orcid.org/0000-0002-6615-6222>
E.I. Suchkova: <http://orcid.org/0000-0002-7997-0338>
N.V. Khoteeenkova: <https://orcid.org/0000-0002-2628-0333>
A.N. Yakubenko: <https://orcid.org/0000-0002-0870-1077>
I.A. Prokudina: <https://orcid.org/0000-0002-7773-9984>
T.S. Volkhontseva: <https://orcid.org/0000-0002-7928-1743>
E.A. Pechenkina: <https://orcid.org/0000-0002-0532-4720>
E.V. Krasilnikova: <https://orcid.org/0000-0001-7472-2004>
O.A. Markina: <https://orcid.org/0000-0002-7018-551X>
M.N. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0001-5403-5194>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.12.2017. **Принята в печать:** 26.02.18.

Article received: 05.12.2017. **Accepted for publication:** 26.02.18.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.А. Шостак, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать особенности назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при анкилозирующем спондилите (АС).

Материалы и методы. Больной Н., 34 года, обратился для консультации с жалобами на боль в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, преимущественно в ночные часы, в покое, ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника, боль в области наружной поверхности бедра, утреннюю скованность более 2 ч. Беспокоили также боли в животе после приема пищи. Первый эпизод боли воспалительного характера был 10 лет назад. Диагноз АС установлен 2 года назад, назначены НПВП, которые больной принимал нерегулярно. На основании клинко-инструментального обследования поставлен следующий диагноз. Основное заболевание: анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, двусторонний сакроилиит III стадии, передний спондилит, активность высокая (BASDAI 5, 7, ASDAS-CPB 2, 7), HLA-B27-ассоциированный, с внеаксиальными проявлениями (двусторонний коксит II стадии, тендинит мышц вращающей манжеты плеча — надостной, подостной, малой круглой мышц, трохантерит с обеих сторон). Сопутствующий диагноз: НПВП-гастропатия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом, гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*. Назначен мелоксикам 15 мг/сут в постоянном непрерывном режиме, метотрексат 12,5 мг п/к 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг 5 дней в неделю, сирдалуд 4 мг 2 раза в сутки, эрадикационная терапия *H. pylori*, введение глюкокортикоидов в область воспаленных энтезов.

Результаты. При визите пациента через месяц отмечалась значительная положительная динамика: уменьшились боли в поясничном, шейном, грудном отделах позвоночника, уменьшились боли в области плечевых суставов, купировались боли в области больших вертелов, объем активных и пассивных движений в плечевых суставах полный. Продолжительность утренней скованности 1,5 ч. Боли в эпигастральной области не беспокоят. В анализе крови: показатели клинического и биохимического анализов крови без отклонений от нормы, С-реактивный белок снизился с 62,5 до 20 мг/л. BASDAI 4, 3, ASDAS-CPB 2, 0. Лечение НПВП, метотрексатом, ингибитором протонной помпы, фолиевой кислотой продолжено.

Заключение. НПВП являются ведущими препаратами при АС, назначение которых способствует купированию боли и скованности в позвоночнике, уменьшает выраженность энтезита, экссудативных изменений в суставах, позволяет предотвратить или замедлить развитие структурных изменений позвоночника. Очень важным моментом в лечении является информирование больного как о необходимости длительного непрерывного приема НПВП и базисных препаратов, так и о возможных нежелательных эффектах, регулярном лабораторном контроле, необходимости приема гастропротективных препаратов. Эффективность мелоксикама в терапии АС доказана в ряде многоцентровых исследований на большом числе пациентов. По силе своей эффективности мелоксикам соответствует традиционным НПВП — «золотому стандарту» (диклофенаку, пироксикаму, напроксену), а по безопасности превосходит их.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, спондилоартриты, аксиальный спондилоартрит, спондилит, сакроилиит, внескелетные проявления спондилоартрита, коксит, мелоксикам, метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Шостак Н.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: клиническое наблюдение. Клиницист 2017;11(3–4):73–80.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-73-80

CHARACTERISTICS OF ADMINISTRATION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: CLINICAL OBSERVATION

N.A. Shostak, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov

Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The study objective is to demonstrate characteristics of prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for ankylosing spondylitis (AS) through a clinical case.

Materials and methods. Male patient N., 34 years old, sought medical help complaining of pain in the cervical, thoracic, and lumbar spine, predominantly at night, at rest; limited range of motion in cervical and lumbar spine, pain in the area of external thigh surface, morning tightness longer than 2 hours. Stomachache after eating was also a complaint. The first episode of inflammatory pain was 10 years ago. Diagnosis of AS was determined 2 years ago, NSAIDs were prescribed which the patient didn't take regularly. Based on clinical and laboratory examination, the following diagnosis was made. Main disorder: ankylosing spondylitis, late stage, stage III bilateral sacroiliitis, frontal spondylitis, high activity (BASDAI 5, 7, ASDAS-CRP 2, 7), HLA-B27-associated, with extra-articular manifestations (stage II bilateral coxitis, tendinitis of the shoulder rotator cuff muscle — supraspinatus, supraspinatus, teres minor muscle, trochanteritis on both sides). Secondary diagnosis: NSAID-gastropathy, gastroesophageal reflux disease with esophagitis, gastroduodenitis associated with *H. pylori*. Meloxicam 15 mg/day in constant continuous regimen, methotrexate 12.5 mg SC once a week, folic acid 1 mg 5 days a week, sirdalud 4 mg 2 times a day, *H. Pylori* eradication therapy, glucocorticoid administration in the area of inflamed entheses were prescribed.

Results. During the patient's visit a month later, significant positive dynamics were observed: decreased pain in the lumbar, cervical, and thoracic spine, decreased pain in the shoulder joints, pain relief in the area of the greater trochanters, full active and passive range of motion in the shoulder joints. Duration of morning tightness was 1.5 hours. No complaints of pain in the epigastric region. In blood test: clinical and biochemical characteristics without abnormalities, C-reactive protein decreased from 62.5 to 20 mg/l. BASDAI 4, 3, ASDAS-CRP 2.0. Treatment with NSAIDs, methotrexate, proton pump inhibitor, folic acid was continued.

Conclusion. NSAIDs are leading drugs for treatment of AS. Their prescription allows to relieve spinal pain and tightness, decreases enthesitis manifestations, exudative changes in the joints, allows to prevent or slow down structural changes in the spine. A very important treatment aspect is providing patients with information on the necessity of long-term continuous administration of NSAIDs and basic drugs, as well as on possible adverse events, regular laboratory control, necessity of gastroprotective drugs. Effectiveness of meloxicam in AS therapy was proved in a number of multicenter studies with a large number of patients. Meloxicam's effectiveness is comparable to traditional NSAIDs — the "golden standard" (diclofenac, piroxicam, naproxem), but it's more safe.

Key words: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, articular spondyloarthritis, spondylitis, sacroiliitis, extra-skeletal spondylitis manifestations, coxitis, meloxicam, methotrexate, tumor necrosis factor alpha inhibitors, genetically engineered drugs

For citation: Shostak N.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. Characteristics of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: clinical observation. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):73–80.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) — системное хроническое воспалительное заболевание позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (КПС) (сacroileит), а также периферических суставов (артрит) и энтезов (энтезит). В ряде случаев заболевание сопровождается внескелетными проявлениями — поражением глаз (увеит), корня аорты (аортит) и почек (IgA-нефропатия). Заболевают, как правило, люди до 45 лет, мужчины в 2–3 раза чаще, чем женщины [1]. Более чем в 90 % случаев болезнь ассоциируется с наследственной предрасположенностью — носительством HLA-B27 [2]. Поражение позвоночника начинается обычно с КПС. Характерным симптомом sacroileита является боль в ягодицах, которая может иррадиировать в ягодичные складки, паховую область, по задней поверхности бедра. Постепенно появляется и нарастает ограничение подвижности позвоночника. Главный диагностический признак АС — рентгенологически подтвержденный sacroileит. Однако значимые изменения при рентгенографии можно выявить в среднем от 4 до 9 лет с момента появления воспалительной боли в спине. Чаще всего больные обращаются к врачу с жалобами на боль в нижней части спины, сопровождающуюся длительной утренней и ночной скованностью, при этом симптомы ослабевают при движениях и физических упражнениях.

До постановки диагноза АС больным наиболее часто ставят предварительный диагноз «остеохондроз» (62 %), реже — «реактивный артрит» (22 %), «грыжи межпозвонковых дисков» (16 %), «недифференцированный артрит» (5 %) [3].

У 30 % больных АС развивается периферический артрит с частым вовлечением в процесс плечевых и тазобедренных суставов (ТБС) [1]. Наличие коксита способствует более ранней инвалидизации пациентов и рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза. Необходимо отметить, что возможно наличие рентгенологических изменений ТБС при отсутствии явных клинических симптомов коксита [4].

В настоящее время целью лечения спондилоартрита является достижение ремиссии или низкой активности заболевания (при невозможности достижения ремиссии) [5]. При аксиальном спондилоартрите индуцировать и поддерживать ремиссию способны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α) [6, 7]. Для этой цели необходим прием НПВП длительно в непрерывном режиме [6, 8]. Оптимально достижение как клинической, так и лабораторной ремиссии (согласно индексу ASDAS). Под ремиссией по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) понимают полное исчезновение активных воспалительных изменений (костный отек,

синовит, капсулит) в КПС, ТБС (при наличии коксита) и позвоночнике, на что может потребоваться прием НПВП более 24 нед [9]. В исследовании Y. Yan и соавт. показано, что клиническая эффективность НПВП при АС связана со снижением уровней провоспалительных медиаторов, в частности С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулина А, интерлейкинов 6, 17 и ФНО-α [10]. Установлено, что постоянный прием НПВП замедляет развитие структурных изменений (формирование анкилоза) в позвоночнике по данным рентгенографии [11].

Однако в клинической практике длительный прием НПВП по разным причинам, включая развитие побочных эффектов, затруднен. Так, в исследовании G. Varkas и соавт. приблизительно 1/3 больных АС, которым назначали НПВП на срок 6 нед, не смогли их принимать в полной дозе, а среди оставшихся только у 29 % больных отмечено значимое 50 % улучшение по индексу BASDAI. При этом по данным МРТ даже у больных без значимого клинического улучшения отмечали положительную динамику (снижение интенсивности сигнала, свидетельствующее об отеке костного мозга) [12]. Нерациональное назначение НПВП при АС (низкие дозы, короткий курс применения) может являться причиной необоснованной замены потенциально эффективного (клинически и экономически) лечения НПВП на более дорогостоящие средства, прежде всего иФНО-α.

В связи с этим ключевыми моментами лечения больного АС (прежде всего аксиальной формы) становится поиск эффективного и безопасного НПВП. Сложность выбора лекарственных препаратов при данной патологии демонстрирует следующий клинический пример.

Описание случая

Больной Н., 34 года, обратился на консультацию с жалобами на боль в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, преимущественно в ночные часы, в покое. Боль уменьшалась при физической нагрузке. Также беспокоило ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника, боль в области наружной поверхности бедра, утренняя скованность более 2 ч. В последние 1,5 мес беспокоят боли в плечевых суставах, невозможность поднять руки, причесаться. Также в течение последних 2 мес появились боли в животе, чаще после приема пищи. Из анамнеза известно, что боль в поясничном и грудном отделах позвоночника в ночные часы появилась 10 лет назад. Больной обратился к неврологу по месту жительства; с его слов, при МРТ поясничного отдела позвоночника выявлены протрузии дисков. Выполнена паравертебральная «блокада» с положительным эффектом, занимался лечебной физкультурой, назначались НПВП, которые принимал непостоянно. Вышеуказанные жалобы периодически рецидивировали,

однако к врачам больной не обращался. Осенью 2016 г. в связи с возникновением эпизода острой боли в нижней части спины выполнена МРТ 3 отделов позвоночника (шейный, поясничный, грудной), по данным которой выявлены признаки, характерные для АС. Обратился к ревматологу, назначен диклофенак 150 мг в сутки, затем целекоксиб 200 мг в сутки, однако назначенные препараты больной принимал нерегулярно. В связи с появлением болей в области плечевых суставов пациент обратился за консультацией на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова.

При осмотре: температура тела нормальная, кожный покров обычной окраски. Экссудативных изменений в суставах нет. Небольшая болезненность при внутренней ротации в ТБС. Локальная болезненность в области большого вертела бедренной кости с обеих сторон. Болезненность при пальпации передне-наружной области головки плечевой кости под акромионом лопатки, положительный симптом Дауборна на уровне 80–90°: при активном отведении руки в сторону и поднятии ее вверх значительно нарастает боль. Боль при активных движениях в плече, больше в левом. Боль при наружной ротации плеча. Активные и пассивные движения в ТБС немного безболезненны (3 балла по визуальной аналоговой шкале). Сглаженность поясничного лордоза. Спазм паравертебральных мышц шейного, грудного отделов позвоночника. Выраженное ограничение подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника: ротация в шейном отделе позвоночника менее 60°, расстояние от козелка до стены – 15 см, модифицированный тест Шобера – 2 см, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника – менее 5 см, максимальное расстояние между лодыжками – 98 см. Экскурсия грудной клетки – 2 см. Физикальное обследование внутренних органов патологических изменений не выявило.

Индекс BASDAI 5,7. BASFI 5,8. BASMI 6. ASDAS-СРБ 4,6. ASDASCOЭ 2,7.

Анализ крови: гемоглобин – 141 г/л, СОЭ – 5 мм/ч, СРБ – 62,5 мг/л, HLA-B27 положительный.

Эхокардиограмма: патологии не выявлено.

Рентгенограмма таза: слева и справа суставные щели КПС неравномерно сужены, склероз вертлужной впадины. Явное сужение щелей ТБС по всей окружности более 2 мм (рис. 1).

МРТ КПС и пояснично-грудного отдела позвоночника: признаки хронического сакроилеита в обоих КПС (склероз, жировая дегенерация, костные мостики) (рис. 2); отек костного мозга в левом КПС и внутри костного мозга в кортикальном слое рядом с межпозвонковым диском (передний спондилит) (рис. 3); формирование костных мостиков между позвонками в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника в вертикальном направлении по отношению к телу позвонка (рис. 4).



Рис. 1. Рентгенограмма крестцово-подвздошных суставов: сакроилеит III стадии, коксит II стадии

Fig. 1. X-ray of the sacroiliac joints: stage III sacroiliitis, stage II coxitis

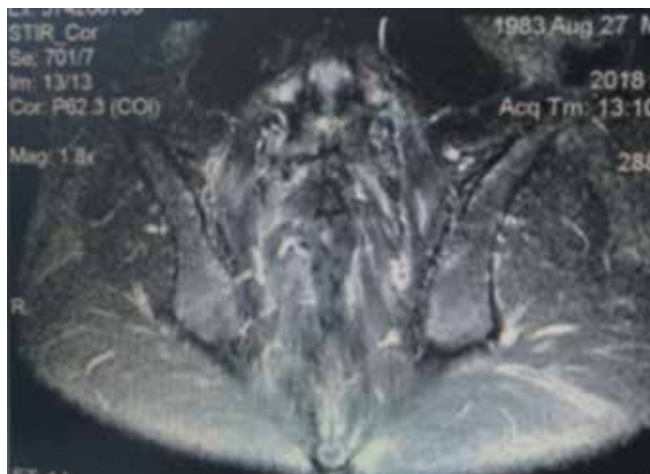


Рис. 2. Признаки хронического сакроилеита крестцово-подвздошных суставов

Fig. 2. Manifestations of chronic sacroiliitis of the sacroiliac joints

Ультразвуковое исследование ТБС: шеечно-капсулярный угол — 6 мм, контуры головки правой и левой бедренной кости неровные. Контур большого вертела неровный, сухожилия утолщены, неоднородной эхогенности.

Эзофагогастродуоденоскопия: признаки гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагит, поверхностный гастрит, дуоденит, единичные эрозии двенадцатиперстной кишки. Выполнен быстрый уреазный тест (RUT-тест) — резко положительный (III степень уреазной активности), что свидетельствует о значительном уровне инфицирования *H. Pylori*.

Другие исследования, в том числе биохимическое исследование крови, анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы клинически значимых изменений не выявили.

Установлен диагноз: основное заболевание — анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, двусторонний сакроилеит III стадии, передний спондилит, активность



Рис. 3. МРТ пояснично-грудного отдела позвоночника, режим STIR2: активные воспалительные изменения в кортикальном слое рядом с межпозвонковыми дисками (передний спондилит)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the thoracolumbar spine, STIR2 mode: active inflammatory changes in the cortical layer near the intervertebral disks (frontal spondylitis)



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пояснично-грудного отдела позвоночника, режим T1: синдесмофиты между позвонками в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, квадратизация тел позвонков

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the thoracolumbar spine, T1 mode: syndesmophytes between the vertebra in the lower thoracic and lumbar spine, quadratization of the vertebral bodies

высокая (BASDAI 5,7, ASDAS-CPB 2,7), HLA-B27-ассоциированный, с внеаксиальными проявлениями (двусторонний коксит II стадии, тендинит мышц вращающей манжеты плеча — надостной, подостной, малой круглой мышц, трохантерит с обеих сторон).

Сопутствующий диагноз: НПВП-гастропатия. ГЭРБ с эзофагитом. Гастродуоденит, ассоциированный с *H. Pylori*.

Назначен мелоксикам 15 мг в сутки в постоянном непрерывном режиме, метотрексат 12,5 мг п/к 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг 5 дней в неделю,

сирдалуд 4 мг 2 раза в сутки, эрадикационная терапия: пантопразол 20 мг 2 раза в день в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, введение глюкокортикоидов в область энтезов надостной, подостной и малой круглой мышц, область большого вертела.

При визите пациента через 1 мес отмечена значительная положительная динамика: уменьшились боли в поясничном, шейном, грудном отделах позвоночника, в области плечевых суставов, купировались боли в области больших вертелов, объем активных и пассивных движений в плечевых суставах полный. Продолжительность утренней скованности — 1,5 ч. Боли в эпигастральной области не беспокоят. В анализе крови: показатели клинического и биохимического анализов крови без отклонений от нормы, СРБ снизился до 20 мг/л. BASDAI 4,3, ASDAS-СРБ 2,0.

При МРТ ТБС выявлены активные воспалительные внутрикостные изменения высокой интенсивности, а также субхондральный склероз и жировая дистрофия костного мозга в режиме T1.

Лечение НПВП, метотрексатом, ингибитором протонной помпы, фолиевой кислотой продолжено.

Обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует сложность постановки диагноза АС для неврологов, терапевтов, несмотря на наличие характерной воспалительной боли в спине в дебюте болезни. У данного пациента наряду с активным спондилитом, сакроилеитом наблюдалось поражение периферических суставов, причем признаки воспаления ТБС — наиболее грозного внеаксиального скелетного поражения при АС — клинически были выражены слабо, их можно было заподозрить лишь при физикальном обследовании. Клинико-лабораторные проявления АС позволили расценить активность заболевания как высокую. Назначение болезнь-модифицирующих препаратов, к которым при АС относятся НПВП, а также симптом-модифицирующей терапии глюкокортикоидами в область воспаленных энтезов, миорелаксантов способствовало уменьшению болевого синдрома, увеличению подвижности позвоночника и объема движений в периферических суставах. Вопрос о назначении метотрексата при АС является неоднозначным вследствие ограниченного количества исследований, позволяющих четко определить показания и эффективность этого препарата, а также противоречивых результатов его применения. Одно из показаний для назначения метотрексата при АС — это наличие периферического артрита, а именно коксита. По данным некоторых авторов метотрексат способен снижать интенсивность ночной боли в спине, количество рецидивов артрита и увеита, СРБ, СОЭ, потребность в НПВП [13]. В профилактике рецидивов АС монотерапия метотрексатом оказалась недостаточно эффективна. Лучшие

результаты были достигнуты в этом отношении при назначении метотрексата в сочетании с иФНО- α (этанерцептом) [14]. Важно, что назначение синтетических или генно-инженерных биологических препаратов не является основанием для отмены НПВП при АС. Пациенты с высокой активностью АС нуждаются в продолжении приема НПВП на фоне лечения иФНО- α [15]. У больного в представленном нами клиническом примере наблюдалось несколько факторов прогрессирования структурных изменений позвоночника и развития осложнений, включая индекс активности BASDAI $\geq 4,0$, индекс ASDAS, соответствующий высокой активности, выраженное повышение уровня СРБ, наличие активных воспалительных изменений по результатам МРТ позвоночника. Данные клинико-инструментальные проявления служат показаниями для назначения биологической терапии, однако полноценная терапия НПВП, а также болезнь-модифицирующая терапия противоревматическими препаратами у данного пациента ранее не проводилась. Неэффективность последних 2 лечебных мероприятий в течение 4 нед является также показанием для назначения иФНО- α [16].

Все наиболее часто применяемые НПВП, как селективные, так и неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладают одинаковой эффективностью в отношении уменьшения продолжительности утренней скованности или вероятности развития нежелательных явлений при краткосрочном (до 12 нед) приеме [17]. Выбор НПВП должен быть основан на индивидуальных особенностях пациента, факторах риска, сопутствующей патологии [18].

Первичная оценка эффективности лечения НПВП должна выполняться через 2 нед от его начала, затем — 1 раз в 4 нед до достижения клинико-лабораторной ремиссии (ASDAS $< 1,3$) или низкой активности заболевания [19]. В последующем пациента необходимо осматривать 1 раз в 3 мес в течение года, после чего при отсутствии ухудшения возможно наблюдение 1 раз в 6–12 мес. Неэффективностью НПВП считается отсутствие клинического ответа при использовании по крайней мере, 2 разных НПВП в течение 1 мес или недостаточный эффект при использовании по крайней мере 2 разных НПВП более 2 мес. Достижение МРТ-ремиссии контролируется не чаще 1 раза в 6 мес и не обязательно при отсутствии изменений при начале лечения. Отсутствие рентгенографического прогрессирования контролируется не чаще 1 раза в 2 года [9].

Наиболее эффективными препаратами при обострении АС являются «классические» НПВП в ретардной (пролонгированной форме): диклофенак, индометацин, пироксикам, кетопрофен. При плохой переносимости «классических» НПВП, высоком риске язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при наличии в анамнезе язвенной болезни, а также развитии

НПВП-гастропатии показаны ингибиторы ЦОГ-2. У пациентов с АС допускаются более высокие суточные дозы ингибиторов ЦОГ-2: мелоксикама — 22,5 мг/сут, эторикоксиба — 90–120 мг/сут, целекоксиба — 400 мг/сут [2].

Применение при АС НПВП в средних и высоких дозах требует очень тщательного контроля безопасности терапии, в частности осложнений со стороны ЖКТ. Показано, что суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании селективных НПВП значительно меньше, чем при приеме неселективных НПВП (мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб), однако риск кровотечений и перфораций сохраняется сравнимым с таковым при приеме диклофенака [20, 21]. У пациента в рассматриваемом нами примере даже после нерегулярного приема НПВП развилась НПВП-гастропатия, что усугубилось наличием инфекции *H. Pylori*. Наличие данного микроорганизма позволяет отнести пациента к группе умеренного риска развития НПВП-ассоциированных осложнений. При возникновении на фоне приема НПВП язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ показано тестирование на наличие этой инфекции, а при ее выявлении — проведение курса эрадикационной терапии [22]. В последующем оправдано использование ингибиторов протонной помпы — традиционных гастропротекторов, предупреждающих развитие диспепсии, эрозий, язв и ЖКТ-кровотечений [23, 24], а также ребамипида — цитопротективного противовоспалительного препарата, особенно при наличии также НПВП-энтеропатии [25, 26].

Мелоксикам относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2 и имеет низкий риск желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений (задержка

натрия и воды, отеки, повышение артериального давления, не вызывает тромбозы) в отличие от коксибов, которые имеют более высокий риск тромботических сердечно-сосудистых осложнений (ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) [27].

Одновременное краткосрочное применение метотрексата и мелоксикама при АС безопасно, поскольку не приводит к усилению токсических эффектов метотрексата и на 10 % более эффективно по клиническим данным и лабораторным показателям воспаления, чем монотерапия метотрексатом [28].

Заключение

В настоящее время НПВП являются ведущими препаратами при АС, назначение которых способствует купированию боли и скованности в позвоночнике, уменьшает выраженность энтезита, экссудативных изменений в суставах и, по данным некоторых авторов, позволяет предотвратить или затормозить развитие структурных изменений позвоночника [29, 30]. Очень важным моментом в лечении является информирование больного как о необходимости длительного непрерывного приема НПВП и базисных препаратов, так и о возможных нежелательных эффектах, регулярном лабораторном контроле, необходимости приема гастропротективных препаратов. Эффективность мелоксикама в терапии АС доказана в ряде многоцентровых исследований на большом числе пациентов. По силе своей эффективности мелоксикам соответствует традиционным НПВП — «золотому стандарту» (диклофенаку, пироксикаму, напроксену), а по безопасности превосходит их.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Секреты ревматологии. Под ред. С.Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018. 760 с. [Rheumatology secrets. Ed. S.G. West; translation from English, ed. O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 760 p. (In Russ.).]
2. Бочкова А.Г. Рекомендации по ведению больных анкилозирующим спондилитом. По материалам Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS — Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group). Современная ревматология 2009;(4):5–10. [Bochkova A.G. Guidelines on care for patients with ankylosing spondylitis. Based on the materials of the Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group (ASAS). Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2009;3(4):5–10. (In Russ.).]
3. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России. Ч. 1. Научно-практическая ревматология 2012;51(2):44–9. [Volnukhin E.V., Galushko E.A., Bochkova A.G. et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia. Part 1. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(2):44–9. (In Russ.).]
4. Boonen A., Cruyssen B.V., de Vlam K. et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. J Rheumatol 2009;36(6):1249–55.
5. Miedany Y.E. Treat to target in spondyloarthritis: the time has come. Curr Rheumatol Rev 2015;10(2):87–93.
6. Rohekar S., Chan J., Tse S.M. et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada. J Rheumatol 2015;42(4):654–64.
7. Callhoff J., Sieper J., Weiß A. et al. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1241–8.
8. Ward M.M. Update on the American College of Rheumatology/

- Spondyloarthritis Research and Treatment Network/Spondylitis Association of America axial spondyloarthritis treatment guidelines project. Clin Rheumatol 2014;33(6):739–40.
9. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Оттева Э.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология 2016;54 (Прил. 1):67–74. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Otteva E.N. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(1S):67–74. (In Russ.)].
10. Yan Y., Guo T.M., Zhu C. Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Serum Proinflammatory Cytokines in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. Biochem Cell Biol 2018 Jan 11. DOI: 10.1139/bcb-2017-0267.
11. Wanders A., van der Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52(6):1756–65.
12. Varkas G., Jans L., Cypers H. et al. Brief Report: Six-Week Treatment of Axial Spondyloarthritis Patients With an Optimal Dose of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Early Response to Treatment in Signal Intensity on Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints. Arthritis Rheumatol 2016;68(3):672–8.
13. Sampaio-Barros P.D., Costallat L.T., Bertolo M.B. et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 2000;29(3):160–2.
14. Lian F., Zhou J., Wei C. et al. Anti-TNF α agents and methotrexate in spondyloarthritis related uveitis in a Chinese population. Clin Rheumatol 2015;34(11):1913–20.
15. Carbo M.J.G., Spoorenberg A., Maas F. et al. Ankylosing spondylitis disease activity score is related to NSAID use, especially in patients treated with TNF α inhibitors. PLoS One 2018;13(4):e0196281.
16. Kiltz U., Sieper J., Braun J. ASAS recommendations on the use of TNF inhibitors for patients with axial spondyloarthritis: evaluation of the 2010 update in the German-speaking area. J Rheumatol 2013;72(1):81–8.
17. Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. Ann Rheum Dis 2016;75(6):1152–60.
18. Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A. et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68:282–98.
19. Braun J., Kiltz U., Sarholz M. et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. Expert Rev Clin Immunol 2015;11(8):935–46.
20. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med 2004;117(2):100–6.
21. Chan F.K., Lan A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376(9736):173–9.
22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015;(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2015;9(1):4–23. (In Russ.)].
23. Derry S., Moore R.A., Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD007400.
24. Tiellemann T., Bujanda D., Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc Clin N Am 2015;25(3):415–28.
25. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. J Gastroenterol 2008;43(4):270–6.
26. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология 2016;10(4):97–105. [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2016;10(4):97–105. (In Russ.)].
27. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология 2003;41(3):28–32. [Nasonov E.L. Cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2003;41(3):28–32. (In Russ.)].
28. Xie R.L., Li X.H., Kang X.T. Methotrexate in conjunction with meloxicam for treating ankylosing spondylitis: a clinical observation of the efficacy and safety. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2003;23(5):460–2.
29. Каратеев А.Е., Эрδες Ш.Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! Терапевтический архив 2014;86(11):123–7. [Karateev A.E., Erdes Sh.F. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive 2014;86(11):123–7. (In Russ.)].
30. Wendling D., Lukas C., Paccou J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the every day management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine 2014;81(1):6–14.

ORCID авторов

Н.А. Шостак: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Н.А. Демидова: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

А.А. Кондрашов: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

ORCID of authors

N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.05.2018. **Принята в печать:** 11.05.2018.
Article received: 08.05.2018. **Accepted for publication:** 11.05.2018.