Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

ТОМ 14 №3-4 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

klinitsist

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

HEALTH MANAGEMENT: ОБЗОР КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ

ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

АОРТАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

МИКСОМА СЕРДЦА ПОД МАСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Журнал «Клиницист» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

klinitsist

№ 3-4 ТОМ 14 ’20

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

***Главная задача журнала** – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей.*
В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

Все статьи рецензируются членами редакционной коллегии и/или внешними экспертами.

ОСНОВАН В 2006 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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 **Т.Н. Николаенко, И.В. Пучкова**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

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

Руководитель проекта
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19, a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

Клиницист. 2020.
Том 14. № 3–4. 1–86.

Сдано в печать.

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»
127273, Москва, Сигнальный проезд, 19.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

http://klinitsist.abvpress.ru

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Клиницист» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:
- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
  - фамилия, имя, отчество полностью,
  - занимаемая должность,
  - ученая степень, ученое звание,
  - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: http://orcid.org/),
  - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial. asp),
  - контактный телефон,
  - рабочий адрес с указанием индекса,
  - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:
- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, артериальное давление (АД)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20-25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:
- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу klinitsist@gmail.com или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

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

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

klinitsist

№ 3-4 vol 14 '20

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

***The main task** of the journal Klinitsist ("The Clinician") is presentation of actual information based upon the principals of evidence-based medicine regarding all problems of internal medicine and related specializations. The journal is targeted at broad medical audience, including general practitioners, internists, cardiologists, rheumatologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, endocrinologists, physicians of related specializations. The journal contains publications about original clinical studies, scientific reviews, descriptions of clinical cases, lectures for practicing physicians, editorial articles.*

All articles are reviewed by members of the editorial board and/or external experts.

FOUNDED IN 2006

Founder:
PH "ABV-Press"

Publishing 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 **T.N. Nikolaenko, I.V. Puchkova**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

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

Project Manager
A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19, a.donskih@abvpress.ru

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

The Clinician. 2020. Vol. 14. № 3–4, 1–86.

Submitted.

Printed at the Mediacolor LLC. 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.

10,000 copies.

Free distribution.

http://klinitsist.abvpress.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 ПРИ СТАРЕНИИ И ВОЗРАСТАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С.В. Тополянская

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

***Контакты:** Светлана Викторовна Тополянская sshekshina@yahoo.com*

В обзоре отражены современные представления о роли субклинического воспаления при различных возрастассоциированных патологических состояниях. Такого рода воспаление принимает особое участие в процессах старения (inflammaging). Характеризуется оно как незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное, во многом определяя скорость старения и продолжительность жизни. В отличие от обычного воспалительного ответа на какой-либо патологический агент воспаление по мере старения не исчезает, а стабильно сохраняется, приводя к различным патологическим изменениям: атеросклерозу, ишемической болезни сердца, сахарному диабету 2-го типа, остеопорозу, саркопении, деменции, онкологическим и другим заболеваниям. Повышенное содержание таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 6, у пожилых людей связано с различными заболеваниями, инвалидизацией и смертностью.

Интерлейкин 6 – многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции острофазового ответа и других иммунных реакций, в процессах кроветворения и хронического воспаления, имеет серьезное значение в патогенезе хронических воспалительных заболеваний и различных онкологических процессов. Его часто называют цитокином геронтологов, поскольку это один из основных сигнальных путей, связанных со старением и возрастассоциированными заболеваниями. Этот цитокин играет важную роль в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, он увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и уровень общей смертности. Интерлейкин 6 – ключевой провоспалительный цитокин, ответственный за развитие так называемого метаболического воспаления, ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, он оказывает существенное влияние на развитие саркопении и старческой астении. Концентрация интерлейкина 6 в крови отрицательно коррелирует с мышечной массой и функцией скелетных мышц у пожилых людей, поэтому его рассматривают в качестве биомаркера саркопении и функционального снижения. Интерлейкин 6 может способствовать развитию остеопороза, стимулируя остеокластогенез и резорбцию костной ткани. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о многообразных эффектах этого цитокина и подтверждают его значимую роль в процессах старения и при различных возраст-ассоциированных патологических процессах.

***Ключевые слова:** воспаление, субклиническое воспаление, системное воспаление, атеросклероз, воспаление, обусловленное старением, цитокины, интерлейкин 6, старение, саркопения, старческая астения, возрастассоциированные заболевания*

***Для цитирования:** Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях. Клиницист 2020;14(3–4)-K633.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633

INTERLEUKIN 6 IN AGING AND AGE-RELATED DISEASES

S.V. Topolyanskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Modern concepts about the importance of subclinical inflammation in various age-associated pathology are described in the review. The term "inflammaging" (inflammation due to aging) refers to the special role of inflammation in the aging processes. This type of inflammation is low-grade, controlled, asymptomatic, chronic and systemic. Inflammaging determines the rate of aging and life expectancy. The balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines plays a significant role in aging processes. The increased levels of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor-α in the elderly are associated with different diseases, disability and mortality. Interleukin-6 is a multifunctional cytokine involved in the regulation of acute phase response and other immunological reactions, in the hematopoiesis and in chronic inflammation. This cytokine is important in the pathogenesis of chronic inflammation diseases, as well as different oncological disorders. Interleukin-6 is often called the "cytokine of gerontologists", since it is one of the main signaling pathways associated with aging and age-related diseases. This cytokine also plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, coronary artery disease, chronic heart failure and increases the risk of death from cardiovascular diseases and overall mortality. Interleukin-6 is a key pro-inflammatory cytokine responsible for the "metabolic inflammation", obesity, insulin resistance and diabetes mellitus. This cytokine has a significant impact on the development of sarcopenia and frailty. The serum levels of interleukin-6 negatively correlate with muscle mass and skeletal muscle function in the elderly, so it is considered as a biomarker of sarcopenia and functional decline. Interleukin-6 may *contribute to the development of osteoporosis by stimulating osteoclastogenesis and bone resorption. The modern data indicate the diverse effects of interleukin-6 and confirm the significant role of this cytokine in aging and in different age-associated pathology.*

Key words: *inflammation, subclinical inflammation, systemic inflammation, atherosclerosis, inflammaging, cytokines, interleukin-6, aging, sarcopenia, frailty, age-related diseases*

For citation: *Topolyanskaya S.V. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. Klinitsist = The Clinician 2020;14(3–4)-K633. (In Russ.).*

Введение

Понятие inflammaging (воспаление, обусловленное старением) ввели в 2000 г. C. Franceschi и соавт. Говоря об особой роли воспаления в процессе старения, они охарактеризовали его как незначительное, контролируемое, бессимптомное, хроническое и системное [1, 2]. Воспаление, сопровождающее старение, во многом определяет скорость последнего и продолжительность жизни. Оно тесно связано с такими патологическими процессами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), возрастная макулярная дегенерация, сахарный диабет 2-го типа (СД-2), остеопороз, инсулинорезистентность, онкологические и другие заболевания [2–6]. Именно воспаление представляет собой важный независимый фактор риска заболеваемости и смертности у пожилых людей. Многие ассоциированные с возрастом заболевания вызываются или усугубляются системным воспалением, в том числе атеросклерозом. В ряде наблюдательных исследований обнаружена связь между провоспалительными профилями цитокинов и саркопенией. С воспалением связано также прогрессирование остеопороза и деменции. Наличие многих возрастассоциированных заболеваний приводит к заметному снижению функциональных способностей и формированию синдрома старческой астении [2, 3, 6].

К настоящему времени выраженную корреляцию между воспалительными процессами и заболеваниями, ассоциированными с возрастом, считают достаточно сложной и не до конца понятной [2]. Предполагается, что воспаление становится следствием кумулятивного воздействия антигенной нагрузки, вызванной в течение всей жизни как клинически манифестными, так и субклиническими инфекциями, а также влиянием неинфекционных антигенов. Широкий спектр различных факторов (в частности, инфекционные агенты, нарушения микробиоты кишечника, курение, ожирение, генетические особенности и постепенно снижающаяся функция половых гормонов) может способствовать незначительному системному воспалению у пожилых людей [2, 3, 7–9]. Стойкий воспалительный ответ, повреждение тканей и выработка активных радикалов кислорода, вызывающих окислительное повреждение, способствуют дополнительному высвобождению цитокинов, что приводит к образованию порочного круга с дальнейшей стимуляцией ремоделирования иммунной системы и развитием хронического провоспалительного состояния [6].

В процессах воспаления, сопровождающего старение, особое значение имеют провоспалительные цитокины. Так, повышенное содержание интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в сыворотке крови пожилых людей напрямую связано с разными заболеваниями, инвалидизацией и смертью [2, 10]. Общий баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет, по всей вероятности, решающую роль в процессах старения [2, 10, 11]. Предполагается, что долгожители, например, способны «справляться» с хроническим субклиническим воспалением посредством противовоспалительного ответа [11, 12]. Хотя повышение уровня провоспалительных цитокинов в старости не намного превышает соответствующие показатели у лиц молодого возраста, в ряде исследований отмечено, что содержание ИЛ-6 и ФНО-α связано как с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и со старческой астенией, болезнью Альцгеймера и СД-2.

Интерлейкин 6: основные эффекты

В 1986 г. T. Kishimoto и соавт. клонировали ДНК, кодирующую человеческий ИЛ, который позже назвали ИЛ-6 [13, 14]. Первоначально идентифицировали ИЛ-6 на основании его способности индуцировать окончательное созревание В-лимфоцитов до клеток, синтезирующих иммуноглобулины. ИЛ-6 продуцирует множество типов клеток (в том числе фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты и моноциты) в ответ на разную стимуляцию (в частности, ИЛ-1, 7 и ФНО-α) [13]. В то же время в повышении уровня ИЛ-6 важное значение может иметь избыточная продукция свободных радикалов кислорода, стимулирующая выработку этого цитокина. ИЛ-6 представляет собой многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, в процессах кроветворения и воспаления. В обычных условиях его содержание низкое, и в сыворотке крови при отсутствии воспаления этот цитокин практически не определяется [11].

Физиологическая роль ИЛ-6 изучена преимущественно в контексте острофазовых реакций, хотя накапливается все больше сведений о центральной роли этого цитокина в патогенезе хронических воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и различных онкологических процессов, включая рак толстой кишки [15]. При остром воспалении ИЛ-6 способствует активации Т-лимфоцитов и дифференцировке

В-лимфоцитов, модулирует синтез острофазовых белков (С-реактивного протеина и фибриногена), индуцирует и другие проявления острого воспаления (в частности, лихорадку, анорексию, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [13, 16, 17]. К одной из основных функций ИЛ-6 относится самоограничение воспалительного ответа за счет подавления продукции ФНО-α и ИЛ-1β, а также стимуляции синтеза антагониста рецептора ИЛ-1 и растворимого рецептора ФНО-р55. ИЛ-6 ограничивает рекрутирование нейтрофилов, способствуя их замене мононуклеарными клетками. Таким образом, ИЛ-6 регулирует одновременно и провоспалительную, и противовоспалительную активность и способствует как развитию, так и разрешению острой воспалительной реакции [16, 18].

Интерлейкин 6: цитокин для геронтологов

Концентрация ИЛ-6 по мере старения возрастает, что может свидетельствовать о потере нормальной регуляции экспрессии генов этого цитокина с возрастом [11, 14, 19–21]. Уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 может значительно увеличиваться вплоть до 7-го десятилетия жизни, а затем постепенно снижаться. Содержание ИЛ-6 в крови повышается с возрастом как у здоровых мужчин, так и у женщин [22, 23].

Еще в 1993 г. Уильям Эршлер в своей статье «Интерлейкин 6: цитокин для геронтологов» подчеркивал, что ИЛ-6 представляет собой один из основных сигнальных путей, связанных со старением и хроническими заболеваниями. Возрастное увеличение содержания ИЛ-6 не может объясняться различными полиморфизмами гена *ИЛ-6* [14]. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови отражает, скорее всего, связанные с возрастом патологические процессы, развивающиеся в течение десятилетий даже у практически здоровых людей [19, 21].

Интерлейкин 6 негативно влияет на процессы старения, поэтому его рассматривают порой как надежный маркер функционального снижения, предиктора заболеваемости и смертности в пожилом возрасте [18, 24, 25]. Уровни ИЛ-6 в крови коррелируют с развитием старческой астении, ухудшением физической работоспособности, потерей мышечной силы, снижением когнитивных способностей, с возникновением ССЗ, неврологических и онкологических заболеваний [11, 14].

Полиморфизм генов *ИЛ-6* может быть сопряжен с долгожительством. Вариабельность локуса *ИЛ-6-174C/G* способна изменять индивидуальную восприимчивость к таким распространенным факторам заболеваемости и смертности среди лиц старческого возраста, как СД-2, ССЗ и деменция. Тем самым данные генетические изменения могут влиять на индивидуальную способность человека достигать максимальных пределов продолжительности жизни [26]. Те, кто генетически предрасположен к выработке более высоких уровней ИЛ-6, отличаются пониженной способностью достигать максимальной продолжительности жизни. Так, в подгруппе итальянских долгожителей генотип *ИЛ-6 174-G/G* встречался существенно реже других генотипов ИЛ-6, а его носительство негативно ассоциировалось, по-видимому, с продолжительностью жизни, вдвое уменьшая возможность для мужчин, обладающих этим генотипом, достигать столетнего возраста [26].

Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистые заболевания

Интерлейкин 6 играет важную роль в возникновении и прогрессировании ССЗ. Сывороточный ИЛ-6 представляет собой основной стимулятор острофазовых реакций, сопровождающихся повышенной вязкостью крови и увеличением числа и активности тромбоцитов. Активация моноцитов посредством ИЛ-6 способствует депонированию фибриногена в сосудистой стенке, что также повышает риск развития сосудистой дисфункции и ИБС. Наряду с этим ИЛ-6 снижает активность липопротеинлипазы, повышая тем самым поглощение липидов макрофагами и ускоряя процессы атерогенеза. ИЛ-6 стимулирует также ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники, активация которой вносит свой вклад в развитие ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности [27]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что ИЛ-6 продуцируют кардиомиоциты и эндотелиальные клетки. Повышение уровня ИЛ-6 могут вызывать бессимптомная церебральная или миокардиальная ишемия и гипоксия. Увеличение уровня ИЛ-6 сопровождается, в свою очередь, появлением и нестабильностью атеросклеротических бляшек в связи с активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток или за счет индукции синтеза различных цитокинов [28].

Содержание ИЛ-6 может повышаться локально, в атеросклеротических бляшках, тогда гладкомышечные клетки сосудов выступают в качестве основного источника гиперпродукции ИЛ-6 [29]. Этот цитокин способствует воспалению гладкомышечных сосудистых клеток (в том числе экспрессии белков острой фазы, пролиферации и миграции клеток) и активации клеток эндотелия (индуцируя экспрессию белков хемоаттрактанта и молекул адгезии, рекрутирующих иммунные клетки в субинтимальное пространство). Наряду с этим ИЛ-6 активирует миграцию и дифференцировку макрофагов, что может ускорять атерогенез [29].

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует не только со степенью субклинического атеросклероза, но и с эндотелиальной дисфункцией и жесткостью артерий. ИЛ-6 способствует также дестабилизации атеросклеротических бляшек с дисфункцией микрососудистого кровотока и неблагоприятными исходами в условиях острой ишемии [30]. Синтез ИЛ-6 усиливается в области коронарной окклюзии у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. ИЛ-6 может также продуцироваться кардиомиоцитами в условиях локальной гипоксии в жизнеспособной пограничной зоне реперфузионных инфарктов [30].

Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке сопряжены с развитием ИБС, острыми нарушениями мозгового кровообращения и смертью от ССЗ [31, 32]. Длительное наблюдение показало, что увеличение концентрации ИЛ-6 тесно связано с последующими сердечно-сосудистыми событиями и смертью от них в популяции больных со стабильной ИБС [31]. Вместе с тем концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей может быть предиктором возникновения ССЗ в будущем. Так, в одном из метаанализов отмечено, что при каждом увеличении на 1 стандартное отклонение логарифма содержания ИЛ-6 в крови риск последующих сосудистых нарушений возрастал на 25 % [33]. Уровень ИЛ-6 в крови значимо коррелирует с возникновением ССЗ как при наличии, так и при отсутствии СД.

По данным крупного метаанализа, изучавшего однонуклеотидный полиморфизм (SNP) рецептора ИЛ-6 Asp358Ala, обнаружено, что носительство данного полиморфизма снижало риск развития ИБС на 3,4 % для каждой копии гена [34]. Полученные результаты могут свидетельствовать о причинно-следственной связи в передаче сигналов ИЛ-6 и ИБС. Вместе с тем установлено, что утяжеление сердечной недостаточности связано с CG-генотипом ИЛ-6 (*174G/C*), а также с концентрацией ИЛ-6 независимо от фракции выброса левого желудочка [35].

В крупном исследовании BIOSTAT-CHF с участием 2329 пациентов примерно у половины (56 %) больных содержание ИЛ-6 в плазме крови было выше нормы [36]. Увеличение содержания N-концевого натрийуретического пептида, прокальцитонина и гепсидина наряду с более молодым возрастом, дефицитом железа, фибрилляцией предсердий и фракцией выброса левого желудочка >40 % предсказывало повышение уровня ИЛ-6. Этот цитокин, в свою очередь, независимо от других показателей позволял прогнозировать наступление первичной конечной точки (смерти от всех причин наряду с госпитализациями по поводу хронической сердечной недостаточности в течение 2 лет), смерти от всех причин, а также смерти от ССЗ и от других патологических процессов [36].

Результаты исследований по изучению взаимосвязи содержания ИЛ-6 в сыворотке крови и смертности больных оказались противоречивыми [27]. Так, в исследовании Women's Health and Aging Study было показано, что при более высоком уровне ИЛ-6 в крови риск смерти среди женщин с ИБС повышался более чем в 4 раза по сравнению с больными, у которых концентрация ИЛ-6 была минимальной, однако в этом исследовании не обнаружено влияние ИЛ-6 на смертность лиц, не страдавших ССЗ [37]. По данным других авторов, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови не связан со смертью от всех причин у 285 больных, средний возраст которых составил 101,5 года [38]. В исследованиях было отмечено, что повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке крови дают ценную информацию для оценки риска долгосрочной сердечно-сосудистой смертности при инфаркте миокарда и могут служить мощным предиктором смертности как от ССЗ, так и от всех причин [24, 27, 31]. Эти разноречивые результаты можно объяснить небольшим размером выборки в нескольких исследованиях, пожилым возрастом и гетерогенными группами участников [27].

Уровень ИЛ-6 в плазме крови у больных с острой сердечной недостаточностью может предсказывать наступление летального исхода как в кратковременной, так и в долгосрочной перспективе [39, 40]. Повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови может также служить предиктором смерти пожилых больных с сердечной недостаточностью [41]. Установлена положительная связь между концентрацией циркулирующего ИЛ-6 и риском смерти от ССЗ [27].

В исследовании с участием нескольких тысяч жителей Восточной Европы в возрасте старше 65 лет обнаружено, что уровень ИЛ-6 с годами увеличивается как у тех, кто никогда не страдал ССЗ, СД-2 или онкологическими процессами, так и в подгруппе лиц с различными возрастассоциированными заболеваниями [42]. Стоит отметить, что среди «успешно стареющих» людей уровень ИЛ-6 был ниже по сравнению с остальными участниками исследования. Более высокие показатели ИЛ-6 были связаны с худшими физическими параметрами и когнитивными способностями, при этом более длительная выживаемость была сопряжена с более низкими концентрациями ИЛ-6. Таким образом, низкое содержание ИЛ-6 отражает в известной мере хорошие показатели физических и когнитивных способностей, а также меньший риск смерти [42].

Интерлейкин 6 и метаболические нарушения

Повышение концентрации ИЛ-6 при ожирении рассматривают в контексте метаболического воспаления. Более того, ИЛ-6 используют нередко в качестве маркера метавоспаления, обусловленного ожирением, поскольку его концентрация в сыворотке крови положительно коррелирует с увеличением жировой массы [15, 43]. Считается, что часть циркулирующего ИЛ-6 продуцирует жировая ткань. Адипоциты и макрофаги жировой ткани рассматривают как основные источники повышения концентрации ИЛ-6 в крови при ожирении и СД-2, при этом доля висцерального жира – один из важных регуляторов синтеза ИЛ-6. По некоторым данным, ИЛ-6, вырабатываемый жировой тканью сальника, составляет от 10 до 35 % базового уровня циркулирующего ИЛ-6 [14].

Согласно клиническим исследованиям повышенное содержание ИЛ-6 при ожирении коррелирует с последующим развитием СД-2 [15, 28]. В эксперименте показана роль ИЛ-6 в возникновении инсулинорезистентности, связанной с ожирением, причем фармакологическое вмешательство, блокирующее выработку ИЛ-6, способно оказывать положительное влияние на гомеостаз глюкозы и инсулинорезистентность [44]. ИЛ-6 рассматривают в сущности как независимый предиктор возникновения у больных СД-2 и связанных с ним сердечно-сосудистых нарушений [28, 45, 46].

Высказано предположение, что ИЛ-6 ослабляет эффекты инсулина в энергоснабжающих тканях (печень, жир), но усиливает его действие в энергопотребляющих (скелетные мышцы). Активно участвуя в регуляции метаболических процессов в печени, ИЛ-6 нарушает, по-видимому, баланс между катаболическими, глюкагонзависимыми процессами и анаболическими, инсулинзависимыми. В гепатоцитах ИЛ-6 может влиять на экспрессию глюкозо-6-фосфатазы – одного из ферментов глюконеогенеза [14].

Снижение синтеза и, соответственно, уровня циркулирующих стероидных гормонов сопровождается увеличением выработки ИЛ-6 у пожилых людей. Так, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат отрицательно коррелируют с концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови, а также ингибируют секрецию ИЛ-6 мононуклеарными клетками человека [15]. Влияние эстрогенов на синтез ИЛ-6 подтверждается выявлением повышенных уровней ИЛ-6 и его рецепторов после естественной и хирургической менопаузы [15]. Кроме того, лечение низкими дозами эстрогенов у женщин в постменопаузе приводит к снижению уровня циркулирующего ИЛ-6 и его рецепторов, что сопровождается иногда увеличением минеральной плотности костной ткани бедра и поясничного отдела позвоночника [47]. Среди мужчин – участников итальянского исследования InCHIANTI найдена значимая обратная связь между тестостероном и растворимыми рецепторами ИЛ-6 [48].

Интерлейкин 6 и саркопения

Один из важных эффектов ИЛ-6 в процессе старения – его воздействие на развитие астении и саркопении. При наличии астении содержание ИЛ-6 выше, чем у лиц того же возраста без признаков этого состояния. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови положительно коррелирует с такими маркерами старческой астении, как низкая скорость ходьбы и ослабленная мышечная сила. Содержание ИЛ-6 в крови сопряжено с инвалидизацией пожилых людей и может служить предиктором будущей инвалидизации у пока еще здоровых лиц пожилого возраста [15]. Концентрация ИЛ-6 в крови отрицательно коррелирует с мышечной массой и функцией скелетной мускулатуры у пожилых людей [49–51]. Таким образом, саркопения может считаться связующим звеном между высоким уровнем ИЛ-6 и астенией. В связи с этим ряд авторов предлагают использовать ИЛ-6 в качестве биомаркера саркопении.

Интерлейкин 6 способствует развитию саркопении с помощью различных механизмов. Как известно, он вырабатывается в скелетных мышцах, иногда его называют первым миокином [16]. Содержание этого цитокина увеличивается в течение нескольких часов после тренировки, хотя у лиц с постоянной физической активностью уровень ИЛ-6 ниже [52]. Физические упражнения способны вызывать десятикратное увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови в основном за счет высвобождения его из скелетных мышц [53]. В эксперименте показано, что ИЛ-6 может увеличивать доступность глюкозы и липидов посредством стимуляции гликогенолиза и липолиза в изолированных скелетных мышцах. Установлено также, что ИЛ-6 может оказывать катаболическое действие на мышечные белки [23].

Интерлейкин 6 способен вмешиваться в процессы передачи сигнала инсулина и торможения продукции и биологической активности инсулиноподобного фактора роста-1. ИЛ-6 и низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1 оказались независимыми факторами риска инвалидизации как в программе Women's Health and Aging Study, так и в исследовании InCHIANTI [15, 54].

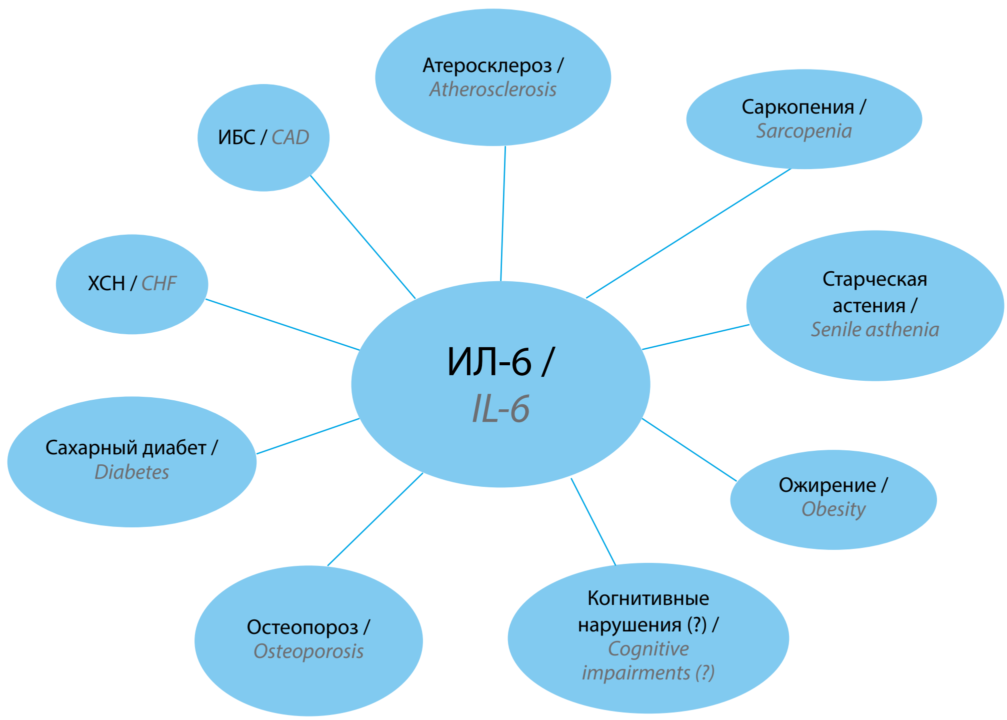
Интерлейкин 6: другие эффекты

Этот цитокин может влиять на развитие остеокластов, индуцируя резорбцию кости, что обусловливает развитие остеопороза [55]. В эксперименте эстрогены ингибируют экспрессию ИЛ-6, однако его содержание и резорбция кости увеличиваются при блокаде эстрогенов. В клинических исследованиях показано, что концентрация ИЛ-6 и его рецепторов отрицательно связаны с минеральной плотностью костной ткани, а ген *ИЛ-6* представляет собой независимый предиктор минеральной плотности кости и ее пиковой массы [15].

Нарушение регуляции ИЛ-6 сопряжено, кроме того, с модуляцией различных когнитивных функций [56]. Так, в некоторых метаанализах обнаружена взаимосвязь содержания ИЛ-6 и развития болезни Альцгеймера [57]. При метаанализе исследований с включением 15828 участников, не страдавших деменцией, на протяжении периода наблюдения от 2 до 7 лет обнаружено, что у лиц с высоким уровнем циркулирующего ИЛ-6 шанс на глобальное снижение когнитивных способностей в 1,42 раза выше, чем у пациентов с низким уровнем ИЛ-6 [58].

Заключение

Представленные результаты научных исследований свидетельствуют о значимой роли ИЛ-6 в процессах старения и при различных возрастассоциированных заболеваниях (см. рисунок). Этот цитокин может оказывать влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, саркопении и старческой астении у лиц пожилого и старческого



Интерлейкин 6 (ИЛ-6) и возрастассоциированная патология. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца
Interleukin 6 (IL-6) and age-related pathology. CHF – congestive heart failure; CAD – coronary artery disease

возраста. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли ИЛ-6 в субклиническом воспалении и развитии различных патологических состояний у лиц старческого возраста и долгожителей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Franceschi C., Bonafé M., Valentin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci 2000;908:244–54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
2. Xia S., Zhang X., Zheng S. et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. J Immunol Res 2016;8:8426874. DOI: 10.1155/2016/8426874.
3. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol 2018;15(9):505–22. DOI: 10.1038/S41569-018-0064-2.
4. Chung H.Y., Kim D.H., Lee E.K. et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: proposal of the senoinflammation concept. Aging Dis 2019;10(2):367–82. DOI: 10.14336/AD.2018.0324.
5. Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. Semin Immunol 2018;40:17–35. DOI: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
6. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. Longev Heal 2013;2(1):1–8. DOI: 10.1186/2046-2395-2-8.
7. Brüünsgaard H., Pedersen B.K. Age-related inflammatory cytokines and disease. Immunol Allergy Clin North Am 2003;23(1):15–39. DOI: 10.1016/S0889-8561(02)00056-5.
8. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation(Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci 2014;69(Suppl.1):4–9. DOI: 10.1093/gerona/glu057.
9. Duggal N.A. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions. Biogerontology 2018;19(6):481–96. DOI: 10.1007/s10522-018-9771-7.
10. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V. et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. Front Immunol 2018;9(9):586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586.
11. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G. et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The role of cytokines in extreme longevity. Arch Immunol Ther Exp 2016;64(2):111–26. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3.
12. Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev 2007;128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
13. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Il-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6(10):016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
14. Maggio M., Guralnik J.M., Longo D.L., Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61(6):575–84. DOI: 10.1093/gerona/61.6.575.
15. Mauer J., Denson J.L., Brüning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. Trends Immunol 2015;36(2):92–101. DOI: 10.1016/j.it.2014.12.008.
16. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease. Int J Mol Sci

2019;20(23):6008.
DOI: 10.3390/ijms20236008.
17. Narazaki M., Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in host defense and diseases. Int J Mol Sci 2018;19(11):3528. DOI: 10.3390/ijms19113528.
18. Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N. et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. Clin Exp Immunol 2003;132(1):24–31. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x.
19. Ferrucci L., Corsi A., Lauretani F. et al. The origins of age-related proinflammatory state. Blood 2005;105(6):2294–9. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2599.
20. Palmeri M., Misiano G., Malaguarnera M. et al. Cytokine Serum Profile in a Group of Sicilian Nonagenarians. J Immunoasay Immunochem 2012;33(1):82–90. DOI: 10.1080/15321819.2011.601781.
21. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F. et al. The immune system in extreme longevity. Exp Gerontol 2008;43(2):61–5. DOI: 10.1016/j.exger.2007.06.008.
22. Mikó A., Pótó L., Márai P. et al. Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength-a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr 2018;18(1):107. DOI: 10.1186/s12877-018-0798-z.
23. Legrand D., Adriaensen W., Vaes B. et al. The relationship between grip strength and muscle mass (MM), inflammatory biomarkers and physical performance in community-dwelling very old persons. Arch Gerontol Geriatr 2013;57(3):345–51. DOI: 10.1016/j.archger.2013.06.003.
24. Giovannini S., Onder G., Liperoti R. et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. J Am Geriatr Soc 2011;59(9):1679–85. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x.
25. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 in elderly populations. Eur Cytokine Netw 2002;13(4):389–91.
26. Di Bona D., Vasto S., Capurso C. et al. Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2009;8(1):36–42. DOI: 10.1016/j.arr.2008.09.001.
27. Su D., Li Z., Li X. et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. Mediators Inflamm 2013;2013:726178. DOI: 10.1155/2013/726178.
28. Shinohara T., Takahashi N., Okada N. et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in patients with type-2 diabetes without structural heart disease. J Clin Exp Cardiology 2012;3(9):209. DOI: 10.4172/2155-9880.1000209.
29. Qu D., Liu J., Lau C.W., Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. Br J Pharmacol 2014;171(15):3595–603. DOI: 10.1111/bph.12713.
30. Ridker P.M. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res 2016;118(1):145–56. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
31. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. PLoS Med 2008;5(4):78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078.
32. Tehrani D.M., Gardin J.M., Yanez D. et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis 2013;231(2):246–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036.
33. Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P. et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. Eur Heart J 2014;35(9):578–89. DOI: 10.1093/eurheartj/eht367.
34. Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet 2012;379(9822):1205–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
35. Eskandari V., Amirzargar A.A., Mahmoudi M.J. et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNFα in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. Ir J Med Sci 2018;187(2):359–68. DOI: 10.1007/s11845-017-1680-2.
36. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W. et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. Eur J Heart Fail 2019;21(8):965–73. DOI: 10.1002/ejhf.1482.
37. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. Circulation 2001;103(7):947–53. DOI: 10.1161/01.cir.103.7.947.
38. Arai Y., Takayama M., Gondo Y. et al. Adipose endocrine function, insulin-like growth factor-1 axis, and exceptional survival beyond 100 years of age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63(11):1209–18. DOI: 10.1093/gerona/63.11.1209.
39. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. Med Arch 2016;70(4):252–5. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.252-255.
40. Pudil R., Tichý M., Andrýs C. et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure. Acta Medica (Hradec Králové) 2010;53(4):225–8. DOI: 10.14712/18059694.2016.81.
41. Haugen E., Gan L.-M., Isic A. et al. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts mortality in the population of elderly heart failure patients. Exp Clin Cardiol 2008;13(1):19–24.
42. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarz M., Wieczorowska-Tobis K. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. Immun Ageing 2016;13:21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x.
43. Li H., Sun K., Zhao R. et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. Front Biosci (Schol Ed) 2018;10(1):185–96. DOI: 10.2741/s508.
44. Kim H.J., Higashimori T., Park S.-Y. et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action *in vivo*. Diabetes 2004;53(4):1060–7. DOI: 10.2337/diabetes.53.4.1060.
45. Lowe G., Woodward M., Hillis G. et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the advance study. Diabetes 2014;63(3):1115–23. DOI: 10.2337/db12-1625.
46. Wang X., Bao W., Liu J. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2013;36(1):166–75. DOI: 10.2337/dc12-0702.
47. D'Elia H.F., Mattsson L.-A., Ohlsson C. et al. Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1. Arthritis Res Ther 2003;5(4):202–9. DOI: 10.1186/ar761.
48. Maggio M., Basaria S., Ble A. et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(1):345–7. DOI: 10.1210/jc.2005-1097.
49. Felicio D.C., Pereira D.S., Assumpcão A.M. et al. Inflammatory mediators, muscle and functional performance of community-dwelling elderly women. Arch Gerontol Geriatr 2014;59(3):549–53. DOI: 10.1016/j.archger.2014.08.004.
50. Patel H.P., Al-Shanti N., Davies L.C. et al. Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). Calcif Tissue Int 2014;95(4):308–16. DOI: 10.1007/s00223-014-9894-z.
51. Volaklis K.A., Halle M., Koenig W. et al. Association between muscular strength and inflammatory markers among elderly persons with cardiac disease: results from the KORA-Age study. Clin Res

Cardiol 2015;104(11):982–9. DOI: 10.1007/s00392-015-0867-7.
52. Nieman D.C., Davis J.M., Henson D.A. et al. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: Influence of carbohydrate. Med Sci Sports Exerc 2005;37(8):1283–90. DOI: 10.1249/01.mss.0000175054.99588.b1.
53. Febbraio M.A., Pedersen B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. FASEB J 2002;16(11):1335–47. DOI: 10.1096/fj.01-0876rev.
54. Cappola A.R., Xue Q.-L., Ferrucci L. et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(5):2019–25. DOI: 10.1210/jc.2002-021694.
55. Harmer D., Falank C., Reagan M.R. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;9:788. DOI: 10.3389/fendo.2018.00788.
56. Donzis E.J., Tronson N.C. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. Neurobiol Learn Mem 2014;115:68–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.08.008.
57. Lai K.S.P., Liu C.S., Rau A. et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of 175 studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(10):876–82. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316201.
58. Bradburn S., Sarginson J., Murgatroyd C.A. Association of peripheral interleukin-6 with global cognitive decline in non-demented adults: a meta-analysis of prospective studies. Front Aging Neurosci 2018;9:438. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00438.

ORCID авторов/ORCID of authors
С.В. Тополянская/S.V. Topolyanskaya: https://orcid.org/0000-0002-4131-8432

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.05.2020. **Принята к публикации:** 31.05.2020.
Article submitted: 17.05.2020. **Accepted for publication:** 31.05.2020.

ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Э.Т. Гусейнова, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Контакты: *Гусейнова Эльмира Тамерлановна e.guseinova@mail.ru*

В статье рассматриваются общие проблемы лечения хронической сердечной недостаточности, среди которых особое внимание уделяется приверженности. Данная проблема – одна из актуальных и труднорешаемых, поскольку непосредственно влияет на эффективность лечения и исход заболевания. Рассмотрена приверженность соблюдению клинических рекомендаций со стороны врачей и назначаемой терапии – со стороны пациентов. Описаны некоторые причины, объясняющие недостаточную приверженность лечению (пол, возраст, учреждение, в котором пациент наблюдается и др.).

Отягчающее обстоятельство в лечении хронической сердечной недостаточности – коморбидность. Наличие сопутствующих заболеваний увеличивает количество принимаемых препаратов, что усугубляет проблему приверженности медикаментозной терапии. Отмечено, что идеальной моделью изучения приверженности в клинической практике остается медицинский регистр. В статье рассмотрены основные российские регистры пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обозначено, что ни в одном из них полноценная оценка приверженности пациентов терапии не проводилась. В наиболее крупных зарубежных регистрах хронической сердечной недостаточности оценке приверженности уделяется также недостаточно внимания.

В отдельных публикациях дана оценка приверженности врачей назначению рекомендованной терапии. Терапия должна быть качественной и соответствовать действующим клиническим рекомендациям, что свидетельствует о достаточной приверженности врача медикаментозному лечению. Отдельно описаны клинические исследования, в том числе рандомизированные, специально изучающие различные аспекты проблемы приверженности и ее влияние на течение болезни. Также внимание уделено методам оценки приверженности в этих исследованиях. Отмечено, что нет «золотого стандарта» ее оценки, а существующие методы (такие как чипы, определение концентрации препарата в крови, подсчет рецептурных бланков и др.) неприемлемы для реальной клинической практики. Это говорит о необходимости и перспективах дальнейшей работы по оценке приверженности терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: *регистр, приверженность, коморбидность, хроническая сердечная недостаточность, методы оценки приверженности, опросник, клинические исследования, лекарственная терапия, изучение приверженности терапии, клинические рекомендации*

Для цитирования: *Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Проблема хронической сердечной недостаточности и приверженности медикаментозному лечению: методы оценки и нерешенные вопросы. Клиницист 2020;14(3–4)-K627.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K627

CHRONIC HEART FAILURE AND ADHERENCE TO MEDICATION: METHODS FOR ASSESSING ADHERENCE TO THERAPY AND UNRESOLVED ISSUES

E.T. Guseinova, N.P. Kutishenko, Yu.V. Lukina, S.N. Tolpygina, V.P. Voronina, S.Yu. Martsevich
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia; 10 Build 3 Petroverigskiy Pereulok, Moscow 101990, Russia

The review of the literature examines the General problems of treatment of chronic heart failure, among which special attention is paid to the problem of adherence. This problem remains one of the most urgent and difficult to solve in medicine, because it directly affects the effectiveness of treatment and the outcome of the disease. The article considers the commitment of both doctors to comply with clinical recommendations and patients to prescribed therapy. Some of the reasons that explain the lack of adherence to treatment (such as gender, age, institution where the patient is observed, and others) are described. It is also described that comorbidity is an aggravating factor in the treatment of chronic heart failure. It is described that comorbidity is an aggravating factor in the treatment of chronic heart failure. The presence of concomitant diseases increases the number of medications taken, which exacerbates the problem of adherence to medication therapy. It is noted that medical registry is the ideal model for studying adherence in clinical practice. The main Russian registers included of patients with chronic heart failure are considered. It is noted that in none of them a full assessment of patients' adherence to therapy was carried out. In the largest foreign chronic heart failure registers, the assessment of commitment is also given insufficient attention. Separate clinical trials *are described, including randomized trials, specifically studying various aspects of the problem of adherence and its impact on the course of the disease. Special attention is paid to the methods of assessing adherence in these studies. It is noted that there is no "gold standard" for its evaluation, and existing methods (such as Chips, determining the concentration of the drug in the blood, counting prescription forms and others) are unacceptable for real clinical practice. This indicates the need and prospects for further work on assessing adherence to therapy in patients with chronic heart failure.*

Key words: *registry, adherence, comorbidity, chronic heart failure, methods for assessing treatment, questionnaire, clinical research, drug therapy, study of adherence to therapy, guidelines*

For citation: *Guseinova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V. et al. Chronic heart failure and adherence to medication: methods for assessing adherence to therapy and unresolved issues. Klinitsist = The Clinician 2020;14(3–4)-K627. (In Russ.).*

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Фремингенского исследования, средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных с ХСН остается высокой и составляет 62–65 % для мужчин и 42–47 % для женщин. Как правило, ХСН – финал практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологических процессах. Сложности в диагностике, недостаточная эффективность медикаментозной терапии, высокая частота регоспитализаций, неблагоприятный прогноз и финансовые затраты определяют медицинскую и социально-экономическую значимость заболевания во всем мире.

Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), проводившихся с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторов (β-АБ), антагонистов минералокортикоидов, свидетельствуют о том, что продолжительность жизни пациентов с ХСН может быть увеличена. Результаты этих исследований нашли отражение в современных клинических рекомендациях [1].

Общие проблемы лечения хронической сердечной недостаточности

Отягчающее обстоятельство в лечении больных с ХСН – коморбидность. Она ухудшает прогноз, повышает риск повторных госпитализаций, увеличивает степень полипрагмазии. Сама ХСН, согласно клиническим рекомендациям, требует, как правило, назначения нескольких препаратов, таких как иАПФ, антагонисты минералокортикоидов, β-АБ. Кроме того, нередко необходима симптоматическая терапия: назначение диуретиков, сердечных гликозидов. Не следует забывать, что лечение сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек), которые часто встречаются у пациентов с ХСН, увеличивает количество принимаемых препаратов.

По данным европейского исследования (European Heart Failure Pilot Survey), у 74 % больных с ХСН наблюдается не менее одного сопутствующего заболевания, наиболее часто встречаются хроническая болезнь почек (41 %), анемия (29 %) и сахарный диабет (29 %) [2]. При исследовании когнитивных функций у каждого второго больного с ХСН наблюдаются преддементные когнитивные нарушения, у каждого пятого – деменция легкой степени выраженности. По данным литературы, для больных с ХСН характерны нарушения памяти и психомоторные расстройства [3].

Относительный риск смерти в течение 12 мес в группе больных с высокой коморбидностью (индекс коморбидности Чарлсона >6 баллов) в 1,68 раза (95 % доверительный интервал 1,35–2,09) выше риска смерти больных с низкой коморбидностью. Коморбидность приводит к увеличению числа и длительности госпитализаций как по всем причинам, так и в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний, включая декомпенсацию ХСН. При ХСН с высокой коморбидностью (индекс коморбидности Чарлсона >6 баллов) среднегодовая длительность госпитализаций по всем причинам больше на 5 дней, а в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний – на 3 дня [4].

Из этого следует, что больной с ХСН должен получать препараты для лечения как основного заболевания, так и сопутствующей патологии. А прием большого количества препаратов всегда сопряжен с проблемой приверженности рекомендованной терапии.

Проблема приверженности

Согласно определению, предложенному экспертами Всемирной организации здравоохранения, приверженность лечению – это «степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении регулярности приема лекарственных препаратов, его дозы и интервала между приемами, а повышение эффективности мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению, может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование каких-либо отдельных медицинских процедур». Приверженность – это сложный поведенческий процесс, определяемый многими взаимодействующими факторами, связанными с пациентом, врачом, организацией системы здравоохранения, лекарственной терапией, особенностями заболевания, а также социально-экономическими факторами [5].

Большинство специалистов, изучающих вопросы приверженности, отмечают отсутствие заметного прогресса в данной проблеме, неадекватные методы ее оценки, низкую эффективность большинства предлагаемых методов по улучшению приверженности. Следует отметить, что на приверженность лечению влияют частота посещений пациентом лечебного учреждения и наследственность, связанная с сердечно-сосудистым заболеванием. Так, при анализе результатов регистра «ПРОФИЛЬ» (регистр отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ПМ» – 177 больных, включенных в регистр) выявлено, что пациенты без отягощенной наследственности менее привержены лечению (p = 0,019). Анализируя результаты этого регистра, мы узнали, что более приверженными врачебным рекомендациям оказались те пациенты, которые бывают на визите у врача не реже 1 раза в 2 года (p = 0,014) [6, 7].

Недостаточная приверженность снижает качество терапии и ее эффективность. Одна из проблем приверженности – отсутствие «золотого стандарта» ее оценки. При анализе контролируемых исследований было выяснено, что в развитых странах приверженность пациентов лечению хронических заболеваний составляет в среднем лишь 50 %. Это серьезная проблема для здравоохранения, поскольку эффективность лечения и продолжительность ремиссии определяются в первую очередь приверженностью пациентов назначениям врача [8]. В вопросе приверженности большое значение имеет качество назначаемой терапии, т.е. соответствие ее действующим клиническим рекомендациям. Понятно, что высокая приверженность хороша лишь тогда, когда медикаментозная терапия подобрана качественно. Приверженность терапии off-label («терапия вне инструкции») может ухудшить прогноз и отрицательно сказаться на результатах лечения [9]. Все это позволяет говорить о приверженности врача и пациента как двух неразрывно связанных звеньев одной цепи.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению приверженности при различных заболеваниях, относительно больных с ХСН эта проблема изучена недостаточно. Имеются отдельные работы по изучению приверженности в рамках клинических исследований. В этих исследованиях используются чипы, определяют концентрацию препарата в крови и т.д., однако эти методы неприемлемы в рамках повседневной клинической практики. Подсчет рецептурных бланков, широко применяемый при анализе регистров и баз данных, также не отражает картину, поскольку тот факт, что препарат выписан и получен, не означает, что пациент его действительно принимает.

Достаточно надежная модель для изучения и оценки приверженности – клинический регистр. Он всегда подразумевает контакт врача с больным и, соответственно, более наглядно отражает проблему.

Цель данной **статьи** – изучение состояния проблемы приверженности лечению больных с ХСН в современной доступной литературе.

Регистры и их роль в клинической практике

Российские регистры

В Российской Федерации существует ряд регистров и эпидемиологических исследований пациентов с ХСН. Цели этих регистров были разные, оценка приверженности терапии проводилась не в каждом (табл. 1).

Регистр **RUS-HFR** (Russian hoSpital Heart Failure Registry) ставил целью изучение этиологии ХСН, причин госпитализации больных и соответствия их терапии международным рекомендациям. Регистр проводили на базе 3 центров, соответственно, результаты были различны. Так, в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России основными причинами госпитализации были плановые хирургические вмешательства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России большинство больных с ХСН были госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии (57,1 %) и нарушений ритма сердца (22,2 %). Оценка приверженности терапии у этих больных не описана [10].

В **Павловском регистре ХСН** проводилась оценка выживаемости, течения ХСН у пациентов с разными фенотипами, оценивалась терапия, назначенная врачами, т.е. оценивалась приверженность последних. Выявлено, что практически половина пациентов (44,1 %) до декомпенсации ХСН не получали иАПФ, 48,2 % не получали β-АБ, что связано с недостаточной приверженностью врачей соблюдению клинических рекомендаций [15].

В **«ОРАКУЛ-РФ»** проводилась оценка летальности и частоты регоспитализаций на 30, 90, 180, 360-й день наблюдения, а также распространенности сопутствующих заболеваний у больных с ХСН. Авторы предлагают формировать фенотипы пациентов с ХСН на основании сопутствующей патологии. Вопросы приверженности пациентов в данных регистрах также не поднимались или не опубликованы [12].

В регистрах **РЕКВАЗА** и **ЛИС-2**, включивших определенную часть больных с ХСН, проводилась оценка приверженности терапии с помощью опросника Мориски–Грина, который не оценивает приверженность лечению конкретными препаратами, а определяет лишь готовность пациента выполнять рекомендации врача. В РЕКВАЗА было выявлено, что приверженность лечению выше у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (4 балла) по сравнению с больными без него [16] (табл. 2).

Попытка оценить приверженность терапии на амбулаторном этапе выполнена в Красноярске. В исследование были включены 150 специально отобранных

Таблица 1. *Российские регистры и эпидемиологические исследования, в которые включались пациенты с хронической сердечной недостаточностью*

Table 1. *Russian registries and epidemiological studies, which included patients with chronic heart failure*

Регистр/крупное исследование Registry/large-scale study	**Основные характеристики больных** Main characteristics of patients	**Число больных** Number of patients	**Способ включения** Inclusion in the study	**Проводилась ли оценка приверженности** Adherence to therapy
RUS-HFR [10]. С 2012 г. по июнь 2013 г. From 2012 to June 2013	АГ, ИБС, ФП, кардиомиопатии AH, CHD, AF, cardiomyopathy	251	Последовательно Consecutive	Не проводилась или не опубликована Not assessed or not published
Регистр в Нижнем Новгороде [11]. С 2014 г., возможно, исследование продолжается **Register in Nizhny Novgorod** [11]. Since 2014, possibly continues	Острая декомпенсация ХСН Acute decompensated HF	648	Последовательно Consecutive	Прямая оценка не проводилась Not assessed directly
«ОРАКУЛ-РФ» [12] **ORACUL-RF** [12]	Декомпенсация ХСН Decompensated HF	2450	Последовательно Consecutive	Не проводилась Not assessed
РИФ-ХСН [13] **RIF-CHD** [13]	ХСН в сочетании с ФП CHF in combination with AF	1003	Последовательно Consecutive	Приверженность пациентов не оценивалась, проводилась оценка приверженности врачей назначению адекватной, рекомендованной терапии Patient adherence was not assessed; physician adherence to adequate, recommended therapy was assessed
«ЭПОХА-О-ХСН» [14] **EPOHA-O-CHD** [14]	ХСН, АГ, ИБС CHF, AG, CHD	6884 из скрининг-форм 17 824 больных (22 региона России) 6884 of 17 824 screening forms (22 regions of the Russia)	Выборочно Randomly	Прямая оценка не проводилась Not assessed directly
Павловский регистр ХСН [15] **Pavlovsky registry of CHF** [15]	Подтвержденная ХСН III–IV ФК Confirmed CHF III–IV AF	1001	Последовательно Consecutive	Не проводилась Not assessed

Примечание. *Здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

Note. *Here and in table 2: AH – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; AF – atrial fibrillation; CHF – chronic heart failure.*

амбулаторных больных с ХСН: 85 % имели изолированное нарушение диастолической функции, у 60,7 % в основе заболевания лежало сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, у 24,7 % больных ХСН стала следствием артериальной гипертензии, у 12 % пациентов причиной ХСН был порок сердца. Остальные 2,6 % больных имели другие причины ХСН. Для оценки приверженности пациентов через год применяли также опросник Мориски–Грина. Проанализировав полученные данные, авторы выявили: 56 (37,3 %) пациентов периодически забывают принять препараты; 66 (44 %) человек указали, что невнимательно относятся ко времени приема препарата; 45 (30 %) пациентов отметили, что прекращают прием препаратов, когда чувствуют себя хорошо; 27 (18 %) больных прекращают прием препаратов, когда чувствуют себя лучше. Таким образом, большая часть амбулаторных больных с ХСН оказались не привержены медикаментозной терапии. Что касается оценки приверженности врачей, то при анонимном анкетировании выявлено, что большинство (56 %) амбулаторных врачей имели ту или иную фазу эмоционального выгорания, что могло отрицательно сказываться на качестве лечения больных с ХСН [18].

Таблица 2. *Российские регистры, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям, в которых присутствовала часть больных с хронической сердечной недостаточностью*

Table 2. *Russian registries on cardiovascular diseases, which included patients with chronic heart failure*

Регистр Registry	Основные характеристики больных Main characteristics of patients	Число больных с ХСН Number of patients	Способ включения Inclusion in the study	Проводилась ли оценка приверженности Adherence to therapy
РЕКВАЗА-КЛИНИКА [16] С 01.04.2013 г. **REKVAZA-CLINIC** [16]. Since 01.04.2013	ФП в сочетании с АГ, ИБС, ХСН AF in combination with AH, CHD, CHF	Включены 285 из 3696 Included 285 of 3696	Последовательно Consecutive	Проводилась оценка приверженности врачей назначению адекватной рекомендованной терапии Physician adherence to adequate, recommended therapy was assessed
РЕКВАЗА [17] **REKVAZA** [17]	ХСН, ИБС и АГ CHF, CHD and AH	2304	Последовательно Consecutive	Проводилась по опроснику Мориски–Грина Assessed using Morisk –Green questionnaire
ЛИС-2 LIS-2	Мозговой инсульт, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания Cerebral stroke, cardiovascular and endocrine diseases	47	Последовательно Consecutive	Проводилась оценка приверженности пациентов с мозговым инсультом (включены были и пациенты с ХСН) по опроснику Мориски–Грина Adherence of patients with cerebral stroke was assessed (patients with CHF were also included) using Morisky–Green questionnaire

Отдельные работы, посвященные оценке приверженности, проведены в Оренбурге, но не в рамках регистра. В терапевтическом стационаре и поликлинике областной клинической больницы № 2 были обследованы 120 произвольно выбранных больных для оценки приверженности. Из них 100 человек были включены в «группу воздействия». В данной группе проводилась коррекция низкой приверженности с помощью индивидуальных бесед, после чего было проведено сравнение приверженности в разных группах. Полученные данные информативны для оценки отношения пациента к назначению врача и выявления отклика, но первоначальную приверженность терапии и факторы, влияющие на нее, мы не получим. Разработанная анкета для оценки приверженности включает 30 вопросов и сложна для использования в рутинной практике [19].

В повседневной клинической практике предлагается опросник, разработанный в научно-диспансерном отделе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Агеев Ф.Т. и др., 2008, 2013). Но он также не адаптирован для больных с ХСН и, вероятно, более удобен для больных с гипертонической болезнью.

Зарубежные регистры

Многочисленные зарубежные регистры изучали в основном течение заболевания, назначение терапии и ее влияние на частоту госпитализаций. В отдельных публикациях описана оценка приверженности врачей назначению рекомендованной терапии. Данные о приверженности пациентов лечению оценивались не везде и способами, недоступными для реальной клинической практики (табл. 3).

ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) – один из самых крупных многоцентровых регистров, насчитывающий более 100 тыс. пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности. При анализе публикаций по данным этого регистра выявлено, что на прогноз влияло отделение, куда был госпитализирован пациент. Кроме того, проведен анализ клинической картины заболевания, рекомендованной терапии и сопутствующих нозологий, определяющих коморбидность. Была оценена адекватность терапии действующим на тот момент клиническим рекомендациям. Данные об оценке приверженности пациентов не опубликованы, но о приверженности врачей можно судить по назначению рекомендованной терапии [20, 21].

Отличительной особенностью регистра **OPTIMIZE-HF** (Organized Program to Indicate Life Saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) была попытка улучшения медицинской помощи пациентам с ХСН. В нем также проводилось обучение врачей действующим рекомендациям, а госпитализированные пациенты были призваны следовать им. В данном регистре оценивалась частота назначения рекомендованной терапии пациентам с ХСН, т.е. рассматривался вопрос приверженности врачей. В ходе программы увеличилось число назначений лечащими врачами иАПФ и β-АБ, улучшающих прогноз данной когорты больных. На примере β-АБ показана частота одногодичной летальности при назначении препаратов одной группы с доказанной эффективностью и без нее при соблюдении регулярности приема препаратов. По результатам

Таблица 3. *Зарубежные регистры и крупные исследования больных с хронической сердечной недостаточностью*

Table 3. *Foreign registries and large-scale studies of patients with chronic heart failure*

Регистр/крупное исследование Registry/large-scale study	Число больных Number of patients	Способ включения Inclusion in the study	Проводилась ли оценка приверженности Adherence to therapy	Оценка исходов Outcome assessment
ADHERE Многоцентровой регистр [20, 21] Multicenter registry [20, 21]	Более 107 тыс. More than 107 thousand	Последо вательно Consecutive	Не проводилась Consecutive	Оценка длительности госпитализации и частоты летальных исходов Length of hospital stay and frequency of deaths were assessed
OPTIMIZE-HF Многоцентровой регистр [22, 23] Multicenter registry [22, 23]	48 612	Последо-вательно Consecutive	Не проводилась Not assessed	Определена 30-, 60-, 90-дневная и годичная госпитальная летальность. Проведена оценка выполнения врачами рекомендаций Determined 30-, 60-, 90-day and one-year hospital mortality. Doctors' compliance with recommendations was assessed
IMPACT-HF Одноцентровой регистр [24, 25] Single center registry [24, 25]	567	Последо-вательно Consecutive	Не проводилась Not assessed	Оценка 60-дневной смертности и выживаемости на фоне терапии β-адреноблокаторами 60-day mortality and survival with beta-blocker therapy were assessed
QUALIFY Многоцентровой регистр [26] Multicenter registry [26]	6118	Последо-вательно Consecutive	Оценка привержен-ности врачей назначе-нию рекомендован-ной терапии Physician adherence to recommended therapy was assessed	Оценка летальности и частоты повторных госпитализаций Mortality and readmission rate were assessed
COACH-2 РКИ [27] RCT [27]	189	Нет данных Data not available	Оценка привержен-ности врачей (GAI-3), оценка приверженно-сти пациентов по методу MPR Physician adherence (GAI-3), patient adherence using MPR method	Оценка летальности и повторных госпитализаций по поводу дестабилизации ХСН и других кардиальных событий за год наблюдений Mortality and re-hospitalizations for destabilization of CHF and other cardiac events during the year of observation
HART РКИ [28] RCT [28]	902	Добро-вольно Voluntarily	Оценка привержен-ности врачей и паци-ентов (MEMS) Physician and patient adherence assessed (MEMS)	Наблюдение в течение 12 мес и определение факторов, влияющих на приверженность Follow-up for 12 months and identification of factors affecting adherence
ESC-HF Pilot Многоцентровое наблюдательное исследование [29] Multicenter observational study [29]	51 189	Нет данных Data not available	Не проводилась Not assessed	Оценка летальности на фоне ОСН и ХСН, госпитализаций в связи с дестабилизацией ХСН Mortality at the background of AHF and CHF, hospitalizations due to destabilization of CHF were assessed
Euro Heart Failure Survey Многоцентровое исследование [30] Multicenter study [30]	Более 11 тыс. More than 11 thousand	Последо-вательно Consecutive	Не проводилась Not assessed	Оценка госпитальной смертности и летальности после выписки из стационара Assessment of in-hospital mortality and mortality after discharge from hospital
IN-CHF Многоцентровой регистр [31] Multicenter registry [31]	3327	Последо-вательно Consecutive	Не проводилась Not assessed	Оценивались смертность и частота повтор-ных госпитализаций пациентов с ХСН Assessment of mortality and readmission rate of patients with CHF

***Примечание.** РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ОСН – острая сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

***Note.** RCT – randomized clinical trial; AHF – acute heart failure; CHF – chronic heart failure.*

исследования уровень госпитальной смертности снизился с 4,1 до 2,5 % [22]. В противоположность данным крупных РКИ в результатах данного исследования говорится, что начало терапии β-АБ сопровождается увеличением частоты госпитализаций пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса. Авторы объясняют это отрицательным инотропным эффектом группы и, возможно, недостаточной приверженностью пациентов терапии (оценка приверженности лечению не проводилась). Во время исследования выявлено, что все рекомендованные препараты с доказанной эффективностью назначались реже при выписке пациентам старше 75 лет [22, 23].

Регистр **IMPACT-HF** проводился в медицинском центре Университета Дьюка, США, в него были включены 567 пациентов. В регистре выполнена оценка выживаемости больных с ХСН на фоне рекомендованной терапии, при которой из β-АБ использовался карведилол. Выявлено, что 60-дневная летальность и повторные госпитализации были высокими, несмотря на назначение рекомендованной терапии. И вероятно, улучшение приверженности на догоспитальном этапе сыграло бы положительную роль в уменьшении смертности данной категории больных [24, 25].

По-видимому, наиболее ценное исследование по изучению приверженности у больных с ХСН проводилось на базе **QUALIFY international registry.** Оценка приверженности проводилась ко всем группам препаратов следующим образом: отсутствие назначений рекомендованной терапии – 0 баллов, назначение менее 50 % рекомендованной дозы – 0,5 балла, более 50 % рекомендованной дозы – 1 балл – полная приверженность. Неназначение препарата в связи с противопоказанием к его приему также расценивалось как выполнение рекомендаций, т. е. приверженность врача. По результатам регистра общая приверженность врачей назначению рекомендованной терапии составила 23 %, средняя приверженность – 55 %, низкая – 22 % [26].

Специфический неклинический регистр **GWTG-HF** (Get With The Guidelines-Heart Failure) был разработан American Heart Association's Get With The Guidelines для улучшения качества стационарного лечения и повышения приверженности терапии больных с ХСН. При исследовании был использован метод proportion of days covered (PDC) – выявлялось количество «покрытых» дней, т. е. доля дней, когда пациент принимал рекомендованный препарат. Она подсчитывается по рецептурным бланкам и таблицам, которые пациент заполняет при принятии лекарств. При PDC >80 % пациент рассматривался как приверженный. Приверженность терапии пациентов оценивалась через 90 дней и через 1 год после выписки из стационара, оценивалась она отдельно в отношении β-АБ и иАПФ. По результатам исследования приверженность пациентов была низкой. Раннее обращение после выписки в поликлинику и своевременное посещение лечебно-профилактического учреждения не были связаны с лучшей приверженностью этих пациентов. Через 1 год приверженность β-АБ была 53 %, иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина – 48 % [32].

Изучение приверженности в рандомизированных контролируемых и наблюдательных клинических исследованиях

Как модель для изучения приверженности терапии особое внимание заслуживают РКИ: они позволяют получить более точные данные и практически исключают некорректные результаты. Анализ крови дает возможность точно определить концентрацию препарата, т. е. знать, принял ли пациент лекарство, рекомендованное врачом. В исследованиях с вмешательством возможно внедрять чипы в упаковки лекарственных средств, брать кровь с согласия пациента, считать рецептурные бланки, но, к сожалению, это недоступно для повседневной врачебной практики и может нести некорректную информацию.

С точки зрения оценки приверженности как таковой интересно многоцентровое рандомизированное исследование **COACH-2.** Оно должно было оценить, влияет ли на приверженность терапии место наблюдения пациента (специализированный центр пациентов с ХСН, центр первичной медицинской помощи). Оценка приверженности пациентов определялась с помощью Medication Possession Ratio (MPR) – «индекса использования препарата», который высчитывается делением количества дней приема полной дозы препарата (или выданного больному) на количество дней всего исследования (наблюдения) и выражается в процентах. Индекс MPR – важный показатель во всех РКИ, определяющих эффективность лекарственной терапии. С его помощью оценивается степень приверженности лечению. Если индекс MPR ≥80 %, можно говорить о высокой приверженности лечению, при MPR <60 % приверженность терапии низкая. В данном исследовании пациентам выдавались рекомендованные препараты и приверженность оценивалась к отдельным их группам. Она была высокой для иАПФ и β-АБ и ниже для антагонистов минералокортикоидов (95,2; 94,8; 87,1 % соответственно). При сравнении в двух лечебно-профилактических учреждениях не выявлено статистически значимой разницы в приверженности пациентов и назначении врачами терапии согласно действующим клиническим рекомендациям [27].

В оценке приверженности часто не принимается во внимание тот факт, что к разным лекарственным препаратам у одного и того же больного может быть разная приверженность. Так, по данным нерандомизированного исследования M. Viana и соавт., пациенты с ХСН наиболее привержены терапии иАПФ, а наименее – приему петлевых диуретиков, приверженность β-АБ занимает промежуточное положение между обозначенными позициями. Приверженность терапии в данном исследовании оценивали с помощью Medication Event Monitoring System (MEMS). В крышку упаковки с препаратом был внедрен микрочип. Открытие упаковки приравнивалось к приему препарата. Одной из особенностей этого исследования стало то, что проводилась оценка приема каждого препарата, рекомендованного при ХСН. Ранее в аналогичных исследованиях приверженность с помощью способа MEMS определялась по отношению к одному препарату и ее переносили на все классы. Но данный способ невозможно перенести в реальную клиническую практику, и это не позволит лечащему врачу определить приверженность терапии конкретного пациента, а следовательно, и работать над ее коррекцией [33].

В РКИ **HART** (Heart Failure Adherence and Retention Trial) целью ставили оценку клинических исходов у двух групп, одна из которых подвергалась воздействию по улучшению приверженности терапии (с помощью обучающих программ, телефонного контроля), вторая оставалась без вмешательства. Приверженность терапии пациентов с ХСН также оценивалась по способу MEMS. В крышку от упаковки был встроен чип, который отмечал время открытия и закрытия упаковки. Эти данные обрабатывались программой дистанционно и сравнивались с фактическим назначением врача. Пациент расценивался как приверженный, если принимал >80 % рекомендованных назначений. Приверженность врача оценивалась выписыванием препаратов в соответствии с действующими на тот момент (2002 г.) рекомендациями. Выписывание препарата при наличии противопоказаний рассматривалось как неприверженность врача назначению терапии [28]. Таким образом, в этом исследовании оценивалась как приверженность врача, так и пациента – к следованию рекомендациям. Но данное РКИ также нерегистровое, пациентов включали выборочно и добровольно. По результатам HART в «группе воздействия» не уменьшилось число госпитализаций и смертность не снизилась.

В крупном международном РКИ **TOPCAT** проводилась оценка приверженности с определением концентрации одного из рекомендованных препаратов в крови – спиронолактона [34].

Широкое распространение получил метод PDC. Его использовали в РКИ, которое оценивало влияние приверженности лекарственной терапии на отдаленные исходы сердечно-сосудистых заболеваний у кардиологических больных (Нью-Йорк). В исследование были включены 4015 пациентов, и результаты показали, что большие сердечно-сосудистые события встречаются у неприверженных терапии после перенесенного инфаркта миокарда в 17,17 %, у приверженных – в 8,42 % случаев (p <0,0001) за 2 года [35].

В многоцентровом проспективном наблюдательном пилотном исследовании **ESC-HF Pilot** проводилась оценка годичной смертности амбулаторных и стационарных пациентов с ХСН и острой сердечной недостаточностью; оценка приверженности в цель исследования не была включена [29].

При рассмотрении нозологических форм, влияющих на приверженность, выявлено, что у больных с инфарктом миокарда в анамнезе она выше. Это может быть связано с более широким использованием программ реабилитации среди этих пациентов (на основании наблюдательного корреляционного исследования, выполненного в Сингапуре). Известно, что эти программы связаны с улучшением приверженности лечению, поскольку разъясняют цель лечения и необходимость приема каждой группы препаратов, повышая тем самым медицинскую грамотность. В упомянутом исследовании пациенты с ХСН и сопутствующей артериальной гипертензией показали лучшее соблюдение режима приема лекарств. Поскольку большинство пожилых пациентов в Сингапуре страдают артериальной гипертензией и приверженность лечению увеличивается с возрастом, это может объяснить, почему пациенты с ХСН и гипертензией имели лучшую приверженность лечению [36].

Заключение

Ознакомившись с доступной литературой, можно сказать, что достаточно хорошо изучены течение ХСН, ее исходы, назначаемая терапия, однако приверженность лечению этой когорты больных изучена недостаточно. Существующие методы оценки приверженности лечению, которые используются в клинических исследованиях, сложны для реальной практики, а опросники не адаптированы для больных. В отделе профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России создан специальный опросник для оценки фактической приверженности назначенной терапии – шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии. В связи с тем, что этот опросник не адаптирован к больным с ХСН, запланировано исследование, в ходе которого он будет адаптирован и применен, – COMPLIANCE (Assessment of adherenCe tO Medical theraPy and its influence on Long-term outcomes In pAtieNts with Chronic heart failurE In the outpatient registry). Цель исследования – оценка приверженности медикаментозной терапии и факторов, влияющих на нее, у пациентов с ХСН. Возможно, это исследование восполнит существующие пробелы в оценке приверженности у больных с ХСН в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018;58(6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated(ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya = Kardiologiia 2018;58(6S):8–158. (In Russ.)].
2. Van Deursen V.M., Urso R., Laroche C. et al. Co-morbidities in patients with heart failure:an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ejhf.30.
3. Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. Клиническая медицина 2015;93(9):20–4. [Efremova E.V., Menzorov M.V., Sabitov I.A. Treatment compliance in patients with chronic heart failure and comorbidities. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2015;93(9):20–4. (In Russ.)].
4. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сабитов И.А. и др. Приверженность к лечению больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от функционального состояния почек. Вестник российской военно-медицинской академии 2013;(1):34–7. [Efremova E.V., Shutov A.M., Sabitov I.A. et al. Adherence to treatment in patients with chronic heart failure depending on renal function. Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Herald of the Russian Academy of Military Medicine 2013;(1):34–7. (In Russ.)].
5. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO. 2003.
6. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018;17(5):72–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78. [Lukina Yu. V., Dmitrieva N.A., Kutishenko N.P. et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2018;17(5):72–8. (In Russ.)].
7. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(4):519–24. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524. [Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(4):519–24. (In Russ.)].
8. Васюкова Н.О., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к терапии: влияет ли на нее участие пациентов в рандомизированных клинических исследованиях? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):386–92. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-386–92. [Vasyukova N.O., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Medication Adherence: does Patient Participation in Randomized Clinical Trials Affect on it? Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(3):386–92. (In Russ.)].
9. Steinberg B.A., Shrader P., Thomas L. et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. J Am Coll Cardiol 2016;68(24):2597–604. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
10. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А. и др. Опыт создания и первые результаты работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации. Трансляционная медицина 2014;(1):73–81. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-73-81. [Sitnikova M.Yu., Yurchenko A.V., Lyasnikova E.A. et al. Experience of creation and the first results of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUS-HFR) in three subjects of the Russian Federation. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine 2014;(1):73–81. (In Russ.)].
11. Виноградова Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2019;59(2S):31–9. DOI: 10.18087/cardio.2621. [Vinogradova N.G. City center for the treatment of chronic heart failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologiya = Kardiologiia 2019;59(2S):31–9. (In Russ.)].
12. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология 2015;55(5):512–21. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12-21. [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P. et al. The first open study of acute decompensation syndrome of heart failure and concomitant diseases in the Russian Federation. ORACLE-RF registry. Kardiologiya = Kardiologiia 2015;55(5):12–21. (In Russ.)].
13. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(6):577–81. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581. [Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Romanova N.V. et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015;11(6):577–81. (In Russ.)].
14. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: Что сегодня знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016;8(136):7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. [Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian federation: what do we know and what to do. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2016;8(136):7–13.
15. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная недостаточность 2014;15(1):23–32. DOI: 10.18087/rhfj.2014.1.1933. [Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with decompensation of blood circulation (Pavlovsky register). Current clinical

characteristics of patients with decompensation of blood circulation. Clinical phenotypes of patients. Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal 2014;15(1):23–32. (In Russ.)].
16. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(2):33–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-33-38. [Stepina E.V., Lukyanov M.M., Bichurina M.A. et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2017;16(2):33–8. (In Russ.)].
17. Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(2):207–12. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212. [Loukianov M.M., Kozminsky A.N., Martsevich S.Yu. et al. Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics, administration of ace inhibitors, angiotensin receptor blockers, β-blockers and adherence to the drug therapy (data of outpatient registry RECVASA). Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):207–12. (In Russ.)].
18. Штегман О.А., Поликарпов Л.С., Новиков О.М. Приверженность к лечению амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью. Сибирский медицинский журнал 2013;28(2):78–82. [Shtegman O.A., Polikarpov L.S., Novikov O.M. Adherence to treatment in outpatients with chronic heart failure. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal 2013;28(2):78–82. (In Russ.)].
19. Митрофанова И.С., Коц Я.И., Вдовенко Л.Г. Новые пути повышения эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2016;9(4):164–6. [Mitrofanova I.S., Koc Ya.I., Vdovenko L.G. New ways to improve the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal 2016;9(4):164–6. (In Russ.)].
20. Adams K.F.Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United Stated: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Survey (ADHERE). Am Heart J 2005;149(2):209–16. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
21. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W. et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. J Am Coll Cardiol 2006;47(1):76–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.022.
22. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF). Am J Cardiol 2009;104(1):107–15. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.02.057.
23. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF) Arch Intern Med 2007;167(14):1493–502. DOI: 10.1001/archinte.167.14.1493.
24. Patel K., Fonarow G.C., Ekundayo O.J. et al. Beta-blockers in older patienfts with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. Int J Cardiol 2014;173(3):393–401. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.005.
25. O'Connor C.M., Stough W.G., Gallup D.S. et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail 2005;11(3):200–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2004.08.160.
26. Komajda M., Schöpe J. Wagenpfeil S. et al. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail 2019;21(7):921–9. DOI: 10.1002/ejhf.1459.
27. Luttik M.L., Jaarsma T., van Geel P.P. et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. Eur J Heart Fail 2014;16(11):1241–8. DOI: 10.1002/ejhf.173.
28. Calvin J.E., Shanbhag S., Avery E. et al. Adherence to evidence-based guidelines for heart failure in physicians and their patients: lessons from the Heart Failure Adherence Retention Trial (HART). Congest Heart Fail 2012;18(2):73–8. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00263.x.
29. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050.
30. Shoaib A., Farag M., Nolan J. et al. Mode of presentation and mortality amongst patients hospitalized with heart failure? A report from the First Euro Heart Failure Survey. Clin Res Cardiol 2019;108:510–9. DOI: 10.1007/s00392-018-1380-6.
31. Pulignano G., Del Sindaco D., Tavazzi L. et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J 2002;143(1):45–55. DOI: 10.1067/mhj.2002.119608.
32. Chang L.L., Xu H., de Vore A.D. et al. Timing of Postdischarge Follow-Up and Medication Adherence Among Patients With Heart Failure. J Am Heart Assoc 2018;7(7):007998. DOI: 10.1161/JAHA.117.007998.
33. Viana M., Laszczynska O., Mendes S. et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. J Manag Care Spec Pharm 2014;20(10):1018–26. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.10.1018.
34. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
35. Bansilal S., Castellano J.M., Garrido E. et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol 2016;68(8):789–801. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.005.
36. Ling R.Z.Q., Jiao N., Hassan N.B. et al. Adherence to diet and medication and the associated factors among patient with chronic heart failure in a multi-ethnic society. Heart Lung 2020;49(2):144–50. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.11.003.

ORCID авторов/ORCID of authors
Э.Т. Гусейнова/E.T. Guseinova: https://orcid.org/0000-0003-3908-5497
Н.П. Кутишенко/N.P. Kutishenko: https://orcid.org/0000-0001-6395-2584
Ю.В. Лукина/Yu.V. Lukina: https://orcid.org/0000-0001-8252-3099
С.Н. Толпыгина/S.N. Tolpygina: https://orcid.org/0000-0003-0160-0158
В.П. Воронина/V.P. Voronina: https://orcid.org/0000-0001-5603-7038
С.Ю. Марцевич/S.Yu. Martsevich: https://orcid.org/0000-0002-7717-4362

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.03.2020. **Принята к публикации:** 02.06.2020.
Article submitted: 17.03.2020. **Accepted for publication:** 02.06.2020.

HEALTH MANAGEMENT: МОДНЫЙ ТРЕНД ИЛИ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИНВЕСТИЦИИ? ОБЗОР КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ

О.В. Андропова

Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, 8/11, стр. 1

Контакты: *Оксана Владимировна Андропова ovandropova@gmail.com*

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина инвалидности, преждевременной смертности и экономических потерь во всем мире. Несмотря на доказанную эффективность профилактических мероприятий в снижении рисков развития и прогрессирования данных заболеваний, их очень сложно реализовать. 75–90 % обращений к врачам первичной медицинской помощи в странах Западной Европы и США связаны с физическим переутомлением и стрессовыми расстройствами, болью в спине и травмами. Проведенные исследования показали, что работники с факторами риска развития хронических неинфекционных заболеваний чаще отсутствуют на рабочем месте, имеют более высокий уровень инвалидности и низкую производительность труда. Сотрудник с депрессией обходится работодателю почти в 1,5 раза дороже работников, не имеющих заболеваний. Повышенный уровень глюкозы, артериальная гипертензия, курение и ожирение увеличивают расходы на медицинское обслуживание работников на 34,8; 31,6; 31,0 и 27,4 % соответственно. Затраты работодателей США на оплату медицинских услуг, компенсацию отсутствия или неэффективности профессиональной деятельности сотрудников из-за болезни составляют 200 млрд долларов ежегодно: более чем 1500 долларов на 1 человека.

Здоровье работников определяется как факторами риска, характерными для рабочего места, так и общепопуляционными и индивидуальными рисками. Современные технологии health management (управления здоровьем), изменяющие профиль здоровья трудовых коллективов, позволяют улучшить имидж работодателя и увеличить рентабельность компаний. Возврат инвестиций в оздоровительные корпоративные программы составляет от 3 до 10 долларов США на каждый вложенный доллар. Программы, реализованные на предприятиях Российской Федерации, позволили добиться снижения длительности заболеваний с утратой трудоспособности на 20–30 %, смертности и первичного выхода на инвалидность – на 45–60 %. Широкое внедрение наиболее эффективных корпоративных программ укрепления здоровья работников в деятельность медицинских организаций и компаний различного профиля обеспечит выполнение национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография».

Ключевые слова: *управление здоровьем, возврат инвестиций, оздоровительные программы на рабочем месте, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, абсентеизм, презентеизм, временная нетрудоспособность, библиотека корпоративных программ*

Для цитирования: *Андропова О.В. Health management: модный тренд или перспективные инвестиции? Обзор корпоративных программ укрепления здоровья. Клиницист 2020;15(3–4)-K630.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K630

HEALTH MANAGEMENT: FASHION TREND OR PROMISING INVESTMENT? OVERVIEW OF CORPORATE HEALTH PROMOTION PROGRAMS

O.V. Andropova

Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; bldg. 1, 8/11 Petrovka St., Moscow 107031, Russia

Cardiovascular diseases are the leading cause of disability, premature mortality and economic loss worldwide. Despite the proven effectiveness of preventive measures in reducing the risks of development and progression of cardiovascular diseases, these programs are the most difficult to implement. 75–90 % of visits to primary care physicians in Western Europe and the United States are associated with physical fatigue and stress disorders, back pain and injuries. Studies have shown that workers with risk factors for chronic noncommunicable diseases are often absent from the workplace, have a higher level of disability and lower labor productivity. A worker with depression costs the employer almost 1,5 times more expensive than people without diseases. Elevated glucose levels, arterial hypertension, smoking and obesity cause an increase in the employer's medical expenses by 34,8; 31,6; 31 and 27,4 %, respectively. The cost of US employers to pay for medical services, to compensate for the absence or ineffective presence due to illness costs $ 200 billion annually – more than $ 1,500 per employee.

The health of workers is determined by both risk factors specific to the workplace and general population and individual risks. Modern technologies of health management, changing the profile of the health of labor collectives, can improve the image of the employer and increase the profitability of companies. The return on investment in corporate health programs is from 3 to 10 US dollars for each dollar invested.

The programs implemented at the enterprises of the Russian Federation made it possible to reduce the duration of diseases with disability by 20–30 %, reduce mortality and the initial exit to disability by 45–60 %. The widespread introduction of the most effective corporate well-being programs of workers in the activities of medical organizations and companies of various profiles will ensure the implementation of the national projects "Healthcare" and "Demography".

Key words: *health management, return on investment (ROI), workplace wellness programs, risk factors, chronic noncommunicable (non-infectious) diseases, cardiovascular diseases, absenteeism, presentism, temporary disability, library of corporate health promotion programs*

For citation: *Andropova O.V. Health management: fashion trend or promising investment? Overview of corporate health promotion programs. Klinitsist = The Clinician 2020;15(3–4)-K630. (In Russ.).*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основными причинами преждевременной смерти и инвалидности являются хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ): сердечно-сосудистые, онкологические, хронические бронхолегочные заболевания и сахарный диабет, имеющие общие факторы риска развития и прогрессирования. Воздействие на данные факторы (повышенные артериальное давление, содержание холестерина и глюкозы в крови, употребление алкоголя, никотина и психоактивных веществ, стресс, избыточная масса тела, низкий уровень потребления овощей и фруктов, малоподвижный образ жизни) позволяет предотвратить до 80 % сердечно-сосудистых заболеваний и не менее 40 % злокачественных новообразований [1].

Своевременная коррекция поведенческих реакций, здоровый образ жизни, ранняя диагностика и лечение позволяют избежать развития ХНИЗ и их осложнений. Профилактические программы, реализуемые на рабочем месте, особенно актуальны в условиях дефицита времени, распространенности факторов риска и низкой мотивации работников к изменению своих привычек и поведенческих стереотипов. Декларация ВОЗ подчеркивает большое значение программ укрепления здоровья работников как одного из наиболее эффективных инструментов профилактического вмешательства в экономически активных коллективах, способствующих снижению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и трансформации образа жизни [2, 3].

Стабильный коллектив работающих представляет собой не только оптимальную модель реализации федеральных проектов «Здравоохранение» и «Демография», утвержденных президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24.12.2018 г. № 16) [4, 5], но и возможность индивидуализации популяционных факторов риска в зависимости от особенностей коллективов и отдельных работников. Здоровье работающих – основное и необходимое условие повышения производительности труда, социального и экономического развития как небольшой компании, так и государства в целом.

Работодатели экономически развитых стран все чаще вкладывают средства в оздоровительные программы на рабочем месте и рассматривают healthcare management (управление здоровьем) как один из важнейших методов, помогающих стимулировать работников и минимизировать издержки компаний.

Цель обзора – представление существующих видов оздоровительных программ, реализуемых на рабочих местах в экономически развитых странах Северной Америки, Западной Европы и России.

В неструктурированном обзоре представлены результаты рандомизированных клинических и отдельных когортных исследований MEDLINE, полученные с использованием кластерного и регрессионного анализа с множественными переменными, а также данные опроса работодателей некоммерческого аналитического центра RAND Corporation (Research and Development – «Исследования и разработка»), выполняющего стратегические исследования по заказу правительства США.

Healthcare management – инструмент экономической эффективности

Исследования последнего десятилетия, проведенные в США и Великобритании, показывают, что 75–90 % обращений к врачам первичной медицинской помощи связаны с физическим переутомлением и стрессовыми расстройствами, болью в спине и травмами. В 2019 г. доля стресс-ассоциированных состояний в структуре профессиональных заболеваний составила 44 % (602 000 случаев тревожных расстройств и депрессии; потеряно 12,8 млн рабочих дней), заболеваний опорно-двигательного аппарата – 37 % (498 000 случаев; потеряно 6,9 млн рабочих дней) [6–8]. Работник с депрессией обходится работодателю почти в 1,5 раза (на 48 %) дороже лиц, не имеющих заболеваний. Повышенный уровень глюкозы, артериальная гипертензия, курение и ожирение увеличивают расходы работодателя на медицинское обслуживание сотрудников на 34,8; 31,6; 31,0 и 27,4 % соответственно [9, 10].

Исследования по изучению производительности труда, проведенные в Северной Америке, показали, что работники, имеющие множественные факторы риска ХНИЗ, чаще отсутствуют на работе, получают травмы и имеют более длительный период выздоровления. Дополнительные потери производительности связаны как с невыходом на работу (абсентеизм), так и с неэффективным присутствием на рабочем месте (презентеизм). Величина потерь зависит от количества выявленных факторов риска и достигает 28 % [11–16].

Согласно прогнозам, если не будут внедрены эффективные стратегии профилактики, прямые расходы на лечение сердечно-сосудистых заболеваний утроятся (с 273 млрд долларов США в 2010 г. до 818 млрд долларов США в 2030 г.), а косвенные расходы, связанные с потерей производительности, увеличатся с 172 млрд до 276 млрд долл. США за тот же период [16].

С увеличением числа факторов риска ХНИЗ повышается стоимость медицинского обслуживания работника, т.е. сотрудники с высоким риском их возникновения являются дорогостоящими для медицинских служб. Поэтому профилактика и контроль ХНИЗ, формирование здорового образа жизни населения – важнейшие проблемы здравоохранения всех стран.

Как показывает мировая практика, если правильно организовать управление здоровьем персонала, то в коллективе на 40–50 % снизится заболеваемость, на 20 % – количество дней нетрудоспособности, на 10–15 % повысится выявляемость хронических заболеваний, что в целом позволит уменьшить средний срок временной нетрудоспособности на 30 %. В 2011 г. был введен термин “Total Worker Health” (TWH; «общее здоровье рабочего»), учитывающий не только методы традиционной безопасности труда работающих, но и их хорошее самочувствие и благополучие.

В обзорах G.C. Fonarow и соавт. и W.K. Anger и соавт. представлены результаты исследований, в которых изучали влияние факторов риска ХНИЗ на профессиональную деятельность работников. Комплексные программы укрепления их здоровья могут включать различные компоненты: улучшение условий труда, мониторинг состояния здоровья и факторов риска ХНИЗ, различные образовательные мероприятия, использование оздоровительных методик, мер, направленных на изменение поведения и формирование мотивации к ведению здорового образа жизни, а также улучшение контроля за имеющимся заболеванием [17, 18].

Тем не менее широкое внедрение комплексных программ оздоровления на рабочем месте отсутствует, а их состав и качество различаются. Большинство работодателей (72 %) выбирают комплексные велнесс-программы и программы изменения образа жизни. Более 70 % из них направлены на контроль массы тела и отказ от курения, 50 % – на контроль потребления алкоголя и борьбу со стрессом. В каждую 3-ю программу включены обучающие материалы (рис. 1).

Меньшая часть работодателей (56 %) предлагает оздоровительные программы для улучшения состояния работников с ХНИЗ, направленные преимущественно на контроль за сахарным диабетом, бронхиальной астмой и ишемической болезнью сердца (рис. 2).

Возникает парадоксальная ситуация: программы укрепления здоровья реализуют более 80 % корпораций с числом работников более 50 тыс. человек и только 34 % предприятий, на которых работают от 50 до 100 человек. Однако эти программы наиболее популярны и востребованны именно в небольших компаниях, в них участвуют до 70 % работников. На предприятиях, в которых работают от 100 до 1000 человек, процент охвата сотрудников указанными программами снижается до 41 %. В компаниях с числом работников более 1000 человек в корпоративных программах укрепления здоровья участвует только каждый третий.

Даже при таком охвате приведенные в RAND Health Quarterly и Harvard Business Review данные показали, что компании, инвестирующие средства в программы здоровья и благополучия (программы well-being, workplace wellness – благополучие, хорошее самочувствие на рабочем месте), ежегодно расходуют на здравоохранение на 1421–1600 долларов США меньше на каждого работающего по сравнению с предыдущим годом. Страховые взносы сотрудников этих компаний снизились на 50 %, в то время как расходы компаний, не инвестирующих в здоровье, постоянно увеличиваются [19–21].

У компаний, реализующих корпоративные профилактические программы, возврат инвестиций (ROI) в здоровье в течение 2–3 лет достигает 200–300 % за счет уменьшения абсентизма, презентеизма и роста производительности труда (высокий индекс HERO). Оздоровительные программы в совокупности сэкономили компании Johnson & Johnson 250 млн долларов

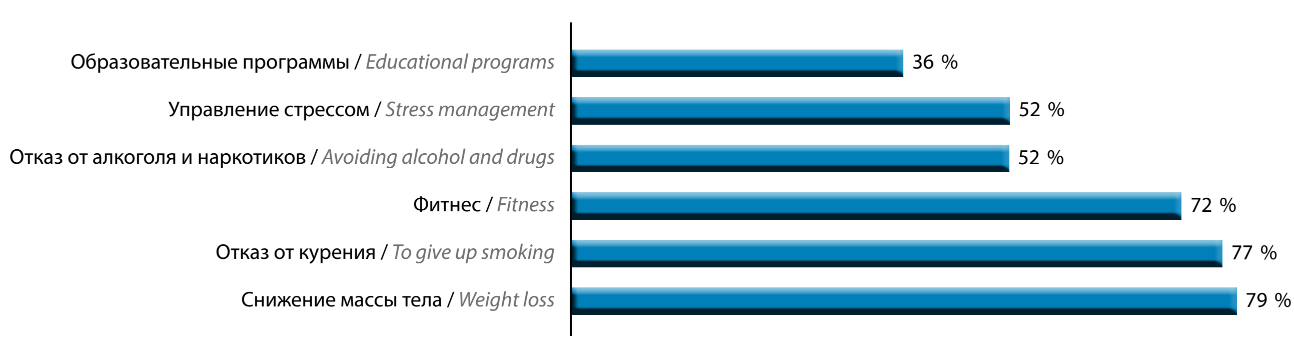


Рис. 1. *Компоненты корпоративных программ ([19] с адаптацией)*

Fig. 1. *Types of workplace health promotion programs (adapted from [19])*

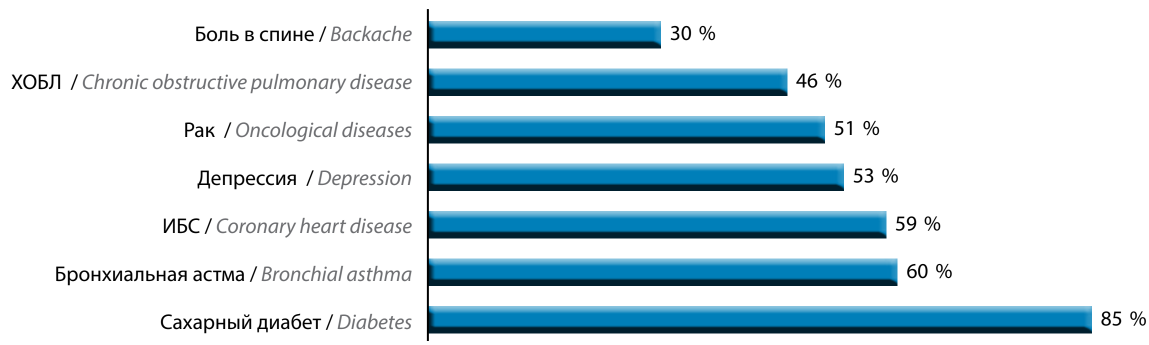


Рис. 2. *Программы вторичной профилактики на рабочем месте (адаптировано из [19]). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких*

Fig. 2. *Secondary Workplace Prevention Programs (adapted from [19])*

Экономическая эффективность отдельных корпоративных программ

Cost-effectiveness of some corporate programs

Критерий эффективности **Criterion of analysis/Key indicator**	**Результат** **Reporting variability**
Затраты на здравоохранение Healthcare costs	Прибыль 3,27–6 долларов на каждый доллар инвестиций [24, 25]. Снижение затрат на здравоохранение на 18–26 % [26, 27] Profit of 3.27-6 dollars for every dollar of investment [24, 25]. Reducing health care costs by 18–26% [26, 27]
Абсентеизм Absenteeism	Снижение расходов на 25–30 % [29]. Снижение абсентеизма сохраняет 2,5–10 долларов на каждый доллар инвестиций [24, 26] Reducing costs by 25-30% [29]. Reducing absenteeism saves $ 2.5-10 for every dollar of investment [24, 26]
Презентеизм Presentism	Снижение затрат на презентеизм на 1 % при устранении 1 фактора риска [30]. Экономия 1000 долларов на каждом устраненном факторе риска [31] Reducing the cost of presenteeism by 1% while eliminating 1 risk factor [30]. Save $ 1,000 on each risk factor eliminated [31]

на расходах на здравоохранение в течение 10 лет; ROI в среднем составлял 2,71 доллара на каждый потраченный доллар [14, 21–23].

Некоторые авторы сообщили о более высокой эффективности профилактических программ. По данным метаанализа 22 исследований, выполненных K. Baicker и соавт., среднее значение ROI составило 3,27 доллара на каждый вложенный доллар. Исследование R. Milani и соавт. показало, что ROI достиг 6 долл. на каждый доллар, вложенный в программу коррекции факторов риска ХНИЗ, а среднегодовые затраты на медицинские выплаты сотрудникам снизились на 48 % [24, 25].

S.G. Aldana, H. Bolnick и соавт., S. Baxter и соавт. показали, что мероприятия по охране здоровья и оздоровлению сотрудников на рабочем месте могут привести к снижению затрат на здравоохранение на 18–26 %, на оплату труда и компенсацию по инвалидности на 30 %, увеличению ROI до 138 % [26–28].

Эффективность программ представлена в таблице.

Анализ результатов показал, что наиболее эффективными являются многокомпонентные программы, сочетающие выявление и коррекцию факторов риска ХНИЗ, контроль течения заболеваний.

Таким образом, модель профилактики ХНИЗ на рабочем месте – одна из наиболее клинически и экономически эффективных, малозатратных и целесообразных как для работника, так и для работодателя и общества в целом.

Лучшие корпоративные программы в России

Вопросы социальной ответственности всегда были в центре внимания Российского союза промышленников и предпринимателей (РСПП). В марте 2017 г. РСПП и Минздрав России подписали соглашение об информационно-аналитическом и организационном взаимодействии, направленном на оздоровление работающего населения. В 2019 г. была опубликована «Библиотека корпоративных программ укрепления здоровья работников», подготовленная при участии РСПП и Минздрава России [32]. На сайте РСПП представлена информация о 619 программах 199 компаний, ориентированных на работников предприятий (159 программ – 25,7 %), внешнее сообщество (170 программ – 27,5 %) и достижение целей устойчивого развития (28 программ) [32].

Наиболее активное развитие программы укрепления здоровья получили на предприятиях с действующими вредными и опасными производственными факторами в нефтегазовой отрасли, энергетике, металлургической, горнодобывающей, химической и нефтехимической отраслях, а также в транспортном комплексе. Однако, несмотря на большое значение корпоративных программ, они были не стандартизированы, их содержание в большинстве случаев представлено в виде декларативных описаний и формулировок о «стремлении к позитивным изменениям», перечисления мероприятий, пропагандирующих здоровый образ жизни, а ключевые показатели мониторинга отсутствовали.

Некоторые крупные компании представили не только структурированное описание целей и направлений своих программ, но и оценку их результатов по показателям здоровья:

- ООО «Газпром добыча Надым» – снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) на 15–20 %, смертности и первичного выхода на инвалидность в 2,5–3 раза (данные 2005–2008 гг.);
- ПАО «Северсталь» – снижение заболеваемости на 27,1 % и первичного выхода на инвалидность на 48 %, заболеваний желудочно-кишечного тракта на 47,1 %, общее уменьшение длительности ЗВУТ органов кровообращения на 16,4 % за последние 5 лет (временной период не указан);
- ПАО «Сбербанк» – снижение ЗВУТ на 0,9 дней на 1 сотрудника (временной период не указан);
- АО «СУЭК» – снижение к 2018 г. частоты и продолжительности ЗВУТ в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (29 %), органов дыхания (18 %), костно-мышечной системы (18 %) и желудочно-кишечного тракта (13 %);
- ОАО «РЖД» – снижение ЗВУТ с 993 дней в 2006 г. до 652 дней в 2016 г. (на 34,3 %), работников, отстраненных от рейсов, с 1878 до 778 человек, признанных профессионально непригодными со 159 до 57 человек (данные 2006–2016 гг.);
- АО «УРАЛСИБ» – 35 % сотрудников снизили потребление жиров и сахара, 9 % отказались от курения; уровень вовлеченности персонала достиг 53 %, коэффициент абсентеизма – 2,4 % (данные 2008–2010 гг.) [32].

Корпоративные программы укрепления здоровья работников финансового сектора, направленные на мотивирование к ведению здорового образа жизни и снижение факторов риска ХНИЗ, показали хорошие результаты даже в краткосрочных исследованиях и при низкой методической ценности исследований (замена медицинского осмотра опросом, выбор в качестве критерия эффективности отказа от курения попытки бросить курить). Однако эти программы были прекращены [32, 33].

Наиболее привлекательными и для работников, и для работодателей являются программы ГК «Ростех», АО «СУЭК», ПАО «Северсталь» и ОАО «РЖД», позволяющие объединить в один цикл Деминга–Шухарта все процессы от выявления факторов риска при медицинском осмотре до их устранения с обязательными анализом, выбором вмешательства, мониторингом и оценкой эффективности.

Внедрение принципов первичной профилактики на рабочем месте даже в условиях одного небольшого коллектива работников железнодорожного транспорта позволило в течение 3 лет добиться снижения факторов риска ХНИЗ: курения на 27,3 %, гиперхолестеринемии на 32,1 %, гиподинамии на 43,8 %, сокращения показателя ЗВУТ, связанной с нарушениями органов кровообращения на 32,8 % (случаев) и 34,6 % (дней). Еще один важный результат – значение ROI 4,65 руб., что соответствует показателям лучших зарубежных практик [34].

Аналогичные результаты снижения временной нетрудоспособности по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы (с 268,5 до 54,7 дня на 100 работающих) и связанных с ними обращений за амбулаторной медицинской помощью показано и в исследовании, проведенном в техническом научно-исследовательском институте [35]. Как и в предыдущем исследовании, в программу включали работников после проведенного профилактического скринингового вмешательства, выявления факторов риска и определения профиля групповых образовательных программ и индивидуального консультирования.

Заключение

Несмотря на то, что зарубежные исследования показывают эффективность реализации профилактических программ на рабочем месте, было бы ошибкой просто перенести их в экономические условия России. Необходимо изучить отечественные корпоративные программы укрепления здоровья, провести их стандартизацию в соответствии с принципами управления качества и совершенствования бизнес-процессов (адаптированный цикл Деминга–Шухарта). Организационная модель в рамках одной программы должна соединить все процессы от выявления факторов риска при профилактическом (или обязательном) медицинском осмотре до их устранения с обязательным анализом факторов риска ХНИЗ, выбором соответствующих вмешательств, мониторингом ключевых показателей и оценкой клинической и экономической эффективности принятых мер.

Внедрение профилактических программ позволит обеспечить выполнение мероприятий, регламентированных Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» и Национальным проектом «Здравоохранение», утвержденным президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24.12.2018 г. № 16) [4, 36].

Литература / References

1. План действий по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Европейском регионе ВОЗ 2016–2025 гг. Доступно по: http://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/publications/2016/action-plan-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases-in-the-who-european-region-20162025. [Action Plan for the prevention and control of non-communicable diseases in the who European region 2016-2025. Available by: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/346328/NCD-ActionPlan-GB.pdf?ua=1 (date of the application 05.08.2020). (In Russ.)].
2. Профилактика неинфекционных болезней на рабочих местах с помощью рациона питания и физической активности. Доклад ВОЗ / Всемирного экономического форума о совместном мероприятии. Доступно по: https://www.who.int/dietphysicalactivity/workplace/ru/(дата обращения: 05.08.2020). [Preventing Noncommunicable Diseases in the Workplace through Diet and Physical Activity WHO/World Economic Forum Report of a Joint Event. Available by: https://www.who.int/dietphysical-activity/workplace/en/(date of the application 05.08.2020). (In Russ.)].
3. Улумбекова Г.Э. Актуальность Стратегии по формированию у населения РФ приверженности здоровому образу жизни и рекомендации по доработке Межведомственной стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 г. Вестник ВШОУЗ 2018;(1):30–5. [Ulumbekova U.E. The urgency of the Strategy for the formation of the population of the Russian Federation adherence to a healthy lifestyle and recommendations for the finalization of the Interdepartmental Strategy for healthy lifestyle, prevention and control of noncommunicable diseases for the period up to 2025. Vestnic VSHOUZ = Higher School of Healthcare Organization and Management. 2018;1:30–5. (In Russ.)].
4. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319209/. [Passport of the National Project "Healthcare" (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, protocol №16 dated 24.12.2018. Available by: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319209/(in Russian)(date of the application 05.08.2020). (In Russ.)].
5. Паспорт национального проекта «Демография» (утвержден президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). Доступно по: http:// www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388. [Passport of the National Project "Demography" (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, protocol № 16 dated 24.12.2018. Available by: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388/(in Russian) (date of the application 05.08.2020). (In Russ.)].
6. 10 Quick Ways to Promote Workplace Wellness. Available by: https://www.glassdoor.com/emplyers/blog/10-quick-ways-employers-promote-workplace-wellness/.
7. How to Tackle U.S. Employees' Stagnating Engagement. URL: https://news.gallup.com/businessjournal/162953/tackle-employees-stagnating-engagement.aspx (date of of the application: 05.08.2020).
8. Work Related Stress on Employees Health. Available by: https://safetymanagement.eku.edu/blog/work-related-stress-on-employees-health/.
9. Goetzel R.Z., Pei X.,Tabrizi M.J. et al. Ten Modifiable Health Risk Factors Are Linked to More Than One-Fifth of Employer-Employee Health Care Spending. Health Affairs 2012;(11):2474–84. DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0819.
10. Burton W.N., Chen C.Y., Conti D.J. et al. The association of health risks with on-the-job productivity. J Occup Environ Med 2005;47(8):769–77. PMID: 16093926. DOI: 10.1097/01.jom.0000169088.03301.e4.
11. Carnethon M., Whitsel L.P., Franklin B.A. et al. Worksite Wellness Programs for Cardiovascular Disease Prevention. A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation 2009;120(17):1725–41. PMID: 19794121. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192653.
12. Arena R., Guazzi M., Briggs P.D. et al. Promoting Health and Wellness in the Workplace: A Unique Opportunity to Establish Primary and Extended Secondary Cardiovascular Risk Reduction Programs. Mayo Clin Proc 2013;88(6):605–17. PMID: 23726400. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.03.002.
13. Asay G.R., Roy K., Lang J.E. et al. Absenteeism and Employer Costs Associated With Chronic Diseases and Health Risk Factors in the US Workforce. Prev Chronic Dis 2016;13:E141. DOI: 10.5888/pcd13.150503.
14. Work absences in 2011. Available by: https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/75-001-x/2012002/article/11650-eng.htm.
15. Health and safety statistics. Available by: https://www.hse.gov.uk/statistics/industry/health.pdf.
16. Goetzel R.Z., Ozminkowski R.J. The Health and Cost Benefits of Work Site Health-Promotion Programs. Annu Rev Public Health 2008;29:303–23. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090930.
17. Fonarow G.C., Calitz C., Arena R. et al. Workplace wellness recognition for optimizing workplace health: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation 2015;131(20):e480–97. PMID: 25869199. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000206.
18. Anger W.K., Elliot D.L., Bodner T. et al. Effectiveness of Total Worker Health interventions. J Occup Health Psychol 2015;20(2):226–47. PMID: 25528687. DOI: 10.1037/a0038340.
19. Mattke S., Liu H., Huang C.Y. et al. Workplace Wellness Programs Study: Rand Health Q 2013;3(2):7. PMID: 28083294. PMCID: PMC4945172. Available by: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR254.html.
20. 14 Employee Well-Being Initiatives That Will Boost Engagement and Productivity. Available by: https://www.forbes.com/sites/forbescoachescouncil/2017/07/05/14-employee-well-being-initiatives-that-will-boost-engagement-and-productivity/#774559a67bc0.
21. What's the Hard Return on Employee Wellness Programs? Available by: https://hbr.org/2010/12/whats-the-hard-return-on-employee-wellness-programs.
22. Employees Need High Wellbeing for High Performance. Available by: https://www.gallup.com/workplace/215924/well-being.aspx.
23. HERO Employee Health Management Best Practices Scorecard. Available by: https://www.mercer.co.kr/our-thinking/hero-scorecard.html.
24. Baicker K., Cutler D., Song Z. Workplace Wellness Programs Can Generate Savings. Health Aff (Millwood) 2010;29(2):304–11. PMID: 20075081. DOI: 10.1377/hlthaff.2009.0626.
25. Milani R.V., Lavie, C.J. Impact of worksite wellness intervention on cardiac risk factors and one-year health care costs. Am J Cardiol 2009;104(10):1389–92. PMID: 19892055. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.007.
26. Aldana S.G. Financial impact of health promotion programs: a comprehensive review of the literature. Am J Health Promot 2001;15(5):296–320. PMID: 11502012. DOI: 10.4278/0890-1171-15.5.296.

27. Bolnick H., Millard F., Dugas J.P. Medical care savings from workplace wellness programs: what is a realistic savings potential? J Occup Environ Med 2013;55(1):4–9. PMID: 23263453. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31827db98f.
28. Baxter S., Sanderson K., Venn A.J. et al. The relationship between return on investment and quality of study methodology in workplace health promotion programs. Am J Health Promot 2014;28(6):347–63. PMID: 24977496. DOI: 10.4278/ajhp.130731-LIT-395.
29. Chapman L.S. Meta-Evaluation of Worksite Health Promotion Economic Return Studies: 2012 Update. Am J Health Promot 2012;26(4):TAHP1–TAHP12. PMID: 22375583. DOI: 10.4278/ajhp.26.4.tahp.
30. Pelletier B., Boles M., Lynch W. Change in health risks and work productivity over time. J Occup Environ Med 2004;46(7):746–54. PMID: 15247815. DOI: 10.1097/01.jom.0000131920.74668.e1.
31. Burton W.N., Chen C.Y., Conti D.J. et al. The association between health risk change and presenteeism change. J Occup Environ Med 2006;48(3):252–63. PMID: 16531829. DOI: 10.1097/01.jom.0000201563.18108.af.
32. Библиотека корпоративных программ укрепления здоровья работников. Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/753/original/Библиотека_корпоративных_программ.pdf?1565693486. Available by: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/046/753/original/Библиотека_корпоративных_программ.pdf?1565693486.
33. Концевая А.В. Программа профилактики хронических неинфекционных заболеваний в ОАО «Сбербанк России»: синтез доказательной медицины и маркетинговых технологий. Российский кардиологический журнал 2014;9(113):16–21. Доступно по: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/137. [Kontsevaya A.V. The program for prevention of chronic non-infectious diseases in JSC "Sberbank of Russia": Synthesis of evidence-based medicine and marketing technologies. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russ J Cardiol 2014;9(113):16–21. Available by: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/137. (In Russ.)].
34. Пырикова Н.В., Осипова И.В., Концевая А.В. и др. Клинико-экономическое обоснование организационной модели первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015;23(4):27–32. [Pyrikova N.V., Osipova I.V., Kontsevaya A.V. et al. The clinical economic rationale of organizational model of primary prevention of cardio-vascular diseases. Problemy sotsial'noj gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2015;23(4):27–32. (In Russ.)].
35. Концевая А.В., Калинина А.М., Белоносова С.В. и др. Экономическая эффективность реализации программы многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе сотрудников технического научно-исследовательского института. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6(4):469–73. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Belonosova S.V. et al. Economic efficiency of the implementation of the program of cardiovascular diseases multifactorial prevention in the organized collective of technical research institute. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacother Card 2010;6(4):469–73. (In Russ.)].
36. Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 (ред. от 19.07.2018) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_297432/. [Decree of the President of the Russian Federation of 2018/05/07 № 204(as amended on 2018/07/19) «On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024». Available by: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_297432/. (In Russ.)].

ORCID авторов/ ORCID of authors
О.В. Андропова / O.V. Andropova: https://orcid.org/0000-0001-6537-2890

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 05.04.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020.
Article submitted: 05.04.2020. **Accepted for publication:** 14.07.2020.

КЛИНИЦИСТ 3–4'2020 ТОМ 14 | THE CLINICIAN 3–4'2020 VOL. 14

РАННИЕ ПРИЗНАКИ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Л.И. Фейсханова, Д.И. Абдулганиева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России»; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

***Контакты:** Люция Исхаковна Фейсханова ljuts@rambler.ru*

***Цель исследования** – выявление ранних доклинических признаков дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом.*

***Материалы и методы.** Было обследовано 142 пациента с верифицированными ревматическими заболеваниями. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с ревматоидным артритом – 95 больных, вторую – 47 больных с анкилозирующим спондилитом. Контрольная группа включала 70 практически здоровых лиц. Всем пациентам проводилась тканевая допплерография сердца с использованием методики двухмерной деформации для оценки деформации миокарда и ее скорости, а также определялся уровень матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови.*

***Результаты.** У пациентов с ревматоидным артритом чаще встречалась диастолическая дисфункция как левого желудочка, так и обоих желудочков по сравнению с группой контроля. Такая же картина наблюдалась в группе больных с анкилозирующим спондилитом. Расчет относительного риска показал, что наличие ревматоидного артрита в 4,42 раза повышает риск развития диастолической дисфункции левого желудочка по сравнению с практически здоровыми людьми (доверительный интервал 1,6–12,2). У пациентов с ревматоидным артритом также ухудшается систолическая функция обоих желудочков. Уровень металлопротеиназы-9 в наибольшей степени и чаще всего повышался у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Среди пациентов с ревматоидным артритом в среднем уровень металлопротеиназы-9 был невысоким, но частота распространения была выше, чем в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при указанных ревматических заболеваниях происходит выраженная деградация компонентов внеклеточного матрикса.*

***Заключение.** У пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом ухудшается диастолическая функция левого желудочка или одновременно обоих желудочков, что сопровождается повышением уровня металлопротеиназы-9.*

***Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, матриксная металлопротеиназа, тканевая допплерография, болезнь Бехтерева, двухмерная деформация, систолическая функция миокарда, продольный стрейн, эхокардиография*

***Для цитирования:** Фейсханова Л.И., Абдулганиева Д.И. Ранние признаки дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Клиницист 2020;15(3–4)-K632.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K632

EARLY SIGNS OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDILITIS

L.I. Feiskhanova, D.I. Abdulganieva

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

***The objective** of the study – identify early preclinical signs of myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.*

***Material and methods.** We examined 142 people with verified rheumatic diseases. All patients were divided into 2 groups. The first group consisted of patients with rheumatoid arthritis – 95 people. The second group – patients with ankylosing spondylitis – 47 people. The control group included 70 practically healthy individuals. In addition to standard diagnostic tests, all patients underwent tissue dopplerography of the heart using the GE Vivid E9 ultrasound device using the two-dimensional deformation technique (speckle tracking) to assess the deformation and rate of myocardial deformation, as well as determining the level of matrix metalloproteinase-9 in the blood serum.*

***Results.** Among patients with rheumatoid arthritis, diastolic dysfunction of both the left ventricle and both ventricles was more common than in the control group. The same pattern was observed in the group with ankylosing spondylitis. The calculation of the relative risk showed that the presence of rheumatoid arthritis in 4,42 times increases the risk of diastolic dysfunction of the left ventricle in comparison with practically healthy people (CI 1,6–12,2). In individuals with rheumatoid arthritis also results in a deterioration of systolic function of both ventricles. The level of matrix metalloproteinase metalloproteinase-9 was highest and most often increased in patients with ankylosing spondylitis. Among patients with rheumatoid arthritis, the average level of metalloproteinase-9 was low, but the incidence was higher than in the control group. The obtained results indicate that in these rheumatic diseases there is a marked degradation of the extracellular matrix components.*

Conclusion. *Patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis are characterized by a deterioration in the diastolic function of the left ventricle or both ventricles simultaneously, which is accompanied by an increase in the level of metalloproteinase-9.*

Key words: *diastolic dysfunction, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, matrix metalloproteinase, tissue dopplerography, Bechterew' disease, two-dimensional deformity, systolic myocardial function, speckle tracking, echocardiography*

For citation: *Feiskhanova L.I., Abdulganieva D.I. Early signs of myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Klinitsist = The Clinician 2020;15(3–4)-K632. (In Russ.).*

Введение

Проблема ревматических заболеваний рассматривается во всем мире как одна из наиболее значимых не только с медицинской, но и с социально-экономической точки зрения. В то время как общественное внимание привлекают заболевания со смертельным исходом, ревматические болезни приобретают формы и масштабы «тихой эпидемии». Помимо широкой распространенности, существенной негативной особенностью многих заболеваний соединительной ткани является склонность к хроническому течению и неуклонному прогрессированию, особенно в условиях поздней диагностики и неадекватной терапии. Наиболее распространенные представители этой группы заболеваний – ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС).

Патология сердечно-сосудистой системы оказывает существенное влияние на уровень смертности в популяции больных ревматическими заболеваниями, в том числе с РА и АС, и определяет течение и прогноз многих заболеваний ревматического профиля [1, 2].

В общей популяции диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является независимым предиктором смертности и симптомной хронической сердечной недостаточности. Однако у больных с РА, особенно у тех, кто не имеет клинических симптомов, рутинный скрининг на наличие диастолической дисфункции ЛЖ проводят редко [3].

Цель исследования – выявление ранних доклинических признаков дисфункции миокарда у пациентов с РА и АС.

Материалы и методы

Обследованы 142 пациента с верифицированными ревматическими заболеваниями. Все пациенты были разделены на 2 группы.

Первую группу составили пациенты с РА – 95 пациентов. Среди них были 86 женщин и 9 мужчин (90,5 и 9,5 % соответственно). Средний возраст пациентов составил 46,5 ± 11,1 года. Длительность заболевания – 7 (3–15) лет, индекс активности по DAS-28 – 5,4 (4,86–5,97) балла. Из 95 пациентов 61 больной не менее 3 мес принимали метотрексат, 52 – глюкокортикоиды, 16 – различные генно-инженерные препараты, 12 – другие базисные препараты (лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, азатиоприн). В 1-й группе 35 (36,8 %) пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ) I степени.

Вторую группу составили пациенты с АС (47 больных), в числе которых 31 (66 %) мужчина и 16 (34 %) женщин. Средний возраст больных во 2-й группе – 42,3 ± 10,3 года. Длительность заболевания – 14 (9–17) лет, индекс активности по ASDAS-СОЭ составил 2,8 (2,0– 3,7) балла. Из 47 пациентов 14 больных не менее 3 мес принимали сульфасалазин, 10 – глюкокортикоиды, 3 – метотрексат, 11 больных – генно-инженерные препараты. Во 2-й группе АГ была диагностирована у 11 (23,4 %) больных. Все пациенты 1-й и 2-й групп длительно и регулярно принимали нестероидные противовоспалительные средства. В обеих группах антигипертензивная терапия была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, периндоприл) и амлодипином.

Критерии включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие верифицированного РА или АС, длительность заболевания не менее 1 года.

Критериями исключения были наличие других воспалительных заболеваний суставов, злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания, беременность и период лактации, достоверно установленные сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, АГ II–III степени, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца.

Контрольная группа включала 70 практически здоровых лиц: 44 женщины и 26 мужчин (62,9 и 37,1 % соответственно). Средний возраст пациентов этой группы составил 43,7 ± 12,1 года.

До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

Ревматоидный артрит в 1-й группе был установлен в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2010 г. на основании Федеральных клинических рекомендаций по РА, утвержденных Минздравом России в 2018 г. [4]. Обследование пациентов с АС проводили согласно рекомендациям Международного общества по оценке спондилитов (ASAS), Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АС (болезнь Бехтерева) (2016) [5].

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные диагностические исследования, включавшие общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию суставов (в 1-й группе), магнитно-резонансную томографию позвоночника и илеосакральных сочленений (во 2-й группе). Кроме того, мы выполнили тканевую допплерографию сердца на ультразвуковом аппарате GE Vivid E9 с использованием методики двухмерной деформации (speckle tracking) для оценки деформации миокарда и ее скорости, а также определили уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке крови.

Известно, что методики тканевой допплерографии для оценки деформации миокарда и ее скорости могут выявить субклиническую дисфункцию миокарда, когда традиционные эхокардиографические параметры оказываются в пределах нормы [6]. Это связано с тем, что при стандартной эхокардиографии важно влияние преднагрузки на развитие дисфункции миокарда, а при тканевой допплерографии этого влияния нет [7]. Поэтому нами была использована именно тканевая допплерография для выявления возможных ранних патологических изменений в миокарде.

В ходе тканевой допплерографии проводились стандартные вычисления:

- E/e' ЛЖ – отношение скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана;
- E/e' правого желудочка (ПЖ) – отношение скорости ранней фазы транстрикуспидального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана;
- e'L – пиковая скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу;
- e'S – пиковая скорость движения перегородки в раннюю диастолу;
- e'R – пиковая скорость движения кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу;
- S'L – пиковая систолическая скорость движения кольца митрального клапана;
- S'S – пиковая систолическая скорость движения межжелудочковой перегородки;
- S'R – пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана;
- STE – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. При статистическом анализе применялась программа Statistica 10. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критериев согласия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей мы использовали показатель относительного риска (ОР). Критическим уровнем статистической значимости принималось значение 0,05.

Результаты

В ходе исследования было проведено сравнение показателей тканевой допплерографии в 1-й и 2-й группах (табл. 1).

Большинство показателей статистически значимо различались. В частности, параметры e'L, e'S и e'R оказались самыми низкими у пациентов с РА по сравнению как с группой с АС, так и с контрольной группой. У пациентов с АС было отмечено снижение только одного показателя e'L по сравнению с группой контроля при отсутствии значимых различий в отношении e'S и e'R.

Схожую картину мы обнаружили при сравнении систолических скоростей движения фиброзного кольца левого и правого атриовентрикулярных отверстий S'L, S'S, S'R. В группе пациентов с РА эти параметры оказались наименьшими по сравнению с двумя другими группами.

Любопытными оказались результаты в отношении пациентов с АС. В этой группе показатели систолической скорости были даже выше, чем в контрольной группе.

Мы изучили частоту развития диастолической дисфункции в исследуемых группах (табл. 2). У пациентов с РА чаще встречалась диастолическая дисфункция как ЛЖ, так и обоих желудочков по сравнению с группой контроля. Такая же картина наблюдалась и в группе больных с АС. При этом статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не было установлено. Кроме того, расчет ОР показал, что наличие РА в 4,42 раза повышает риск развития диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с практически здоровыми людьми (доверительный интервал 1,6–12,2).

В контрольной группе диагностировалась диастолическая дисфункция ЛЖ только 1-го типа. Псевдонормальный тип был установлен у 10 из 24 пациентов с РА и у 4 из 8 больных с АС. Помимо сравнения результатов тканевой допплерографии между различными группами, мы проводили анализ уровня ММП-9 в сыворотке крови исследуемых пациентов.

В 1-й и контрольной группах уровень ММП-9 при сравнении количественных данных не имел значимого различия: 107,6 (64,5; 152,6) и 104,5 (74,3; 120,6) нг/мл соответственно. Иная картина наблюдалась во 2-й группе, где этот показатель в среднем достиг 163,2 (132,7; 190,6) нг/мл, что достоверно выше, чем в 1-й и контрольной группах (p <0,0001).

Принимая во внимание значения верхнего квартиля у пациентов с РА (выше нормы 150 нг/мл), мы

Таблица 1. *Показатели тканевой допплерографии в исследуемых группах*

Table 1. *Indicators of tissue dopplerography in the study groups*

Показатель Parameter	1-я группа (РА) Group 1 (rheumatoid arthritis)	2-я группа (АС) Group 2 (ankylosing spondylitis)	Контрольная группа Control group	Уровень *p* *p*-value
e'L	9,95 (8; 12)	11,1 (9; 13,7)	12,1 (10; 14)	p <0,0001; p_{1-3} = 0,0001; p_{1-2} = 0,049; p_{2-3} = 0,04
e'S	8,2 (6; 10)	9,8 (7,2; 12)	9,8 (8; 11)	p <0,0001; p_{1-2} = 0,003; p_{1-3} = 0,0001
e'R	12 (10; 14)	13,1 (12; 14)	13,4 (11; 15)	p = 0,005; p_{1-2} = 0,01; p_{1-3} = 0,005
S'L	9,1 (8; 10)	12,1 (10; 13,4)	10,6 (9; 12)	p <0,0001; p_{1-2} = 0,0001; p_{1-3} = 0,0003; p_{2-3} = 0,02
S'S	7,4 (7; 8)	9,8 (9; 11)	8,6 (8; 10)	p <0,0001; p_{1-2} = 0,0001; p_{1-3} = 0,0001; p_{2-3} = 0,007
S'R	12,9 (12; 14)	15,1 (14,5; 16,5)	13,6 (12; 16)	p = 0,0003; p_{1-2} = 0,0001; p_{1-3} = 0,03; p_{2-3} = 0,02
E/e' ЛЖ E/e' LV	7,5 (6; 9)	6,7 (5,5; 7,4)	7,3 (6; 8)	p >0,05
E/e' ПЖ E/e' RV	4,1 (4; 5)	4,1 (3,3; 4,8)	4,2 (4; 5)	p >0,05
STE ЛЖ STE LV	–19,2 (–21,5; –17,7)	–18,7 (–21,2; –17,2;)	–18,5 (–20; –17,1)	p >0,05

Примечание. *ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; e'L – пиковая скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу; e'S – пиковая скорость движения перегородки в раннюю диастолу; e'R – пиковая скорость движения кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу; S'L – пиковая систолическая скорость движения кольца митрального клапана; S'S – пиковая систолическая скорость движения межжелудочковой перегородки; S'R – пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана; E/e' ЛЖ – отношение скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; E/e' ПЖ – отношение скорости ранней фазы транстрикуспидального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; STE – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ.*

Note. *LV – left ventricle; RV – right ventricle; RA – rheumatoid arthritis; AS – ankylosing spondilitis; e'L – peak velocity of the mitral valve ring into the early diastole; e'S –peak velocity of the septum into the early diastole; e'R – peak velocity of the tricuspid valve ring into the early diastole; S'L – peak systolic velocity of the mitral valve ring; S's – peak systolic velocity of the interventricular septum; S'R – peak systolic velocity of the tricuspid valve ring; E/e' LV – the ratio of the speed of early phase of mitral flow to early diastolic velocity of movement of the fibrous ring of mitral valve; E/e' RV – the ratio of the speed of early phase transtricuspid blood flow velocity to early diastolic motion of the fibrous ring of the tricuspid valve; STE LV – global longitudinal systolic strain of the left ventricle.*

Таблица 2. *Частота развития диастолической дисфункции в исследуемых группах*

Table 2. *Frequency of diastolic dysfunction in the study groups*

Показатель Parameter	1-я группа (РА) Group 1 (RA)		2-я группа (АС) Group 2 (AS)		Контрольная группа Control group		Уровень *p* *p*-value
	%	*n*	%	*n*	%	*n*	
Диастолическая дисфункция ЛЖ Left ventricular diastolic dysfunction	25,3	24	17	8	5,7	4	p_{1-3} = 0,006; p_{2-3} = 0,049
Диастолическая дисфункция ПЖ Right ventricular diastolic dysfunction	2,1	2	4,3	2	0	0	p_{1-3} >0,05; p_{2-3} >0,05
Диастолическая дисфункция обоих желудочков Diastolic dysfunction of both ventricles	16,8	16	10,6	5	0	0	p_{1-3} = 0,0001; p_{2-3} = 0,01

Примечание. *ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит.*

Note. *RA – rheumatoid arthritis; AS – ankylosing spondilitis.*

сравнили частоту распространения повышенного уровня ММП-9 в исследуемых группах. В 1-й группе она составила 33,8 % (24 пациента), во 2-й – 55,3 % (26 пациентов), в 3-й группе – 12,9 % (9 пациентов). При сравнении номинальных данных оказалось, что в группах пациентов и с АС, и с РА повышенный уровень ММП-9 встречался чаще, чем в группе контроля (p_{1-2} = 0,0004; p_{1-3} = 0,049; p_{2-3} <0,0001).

Обсуждение

Снижение параметров тканевой допплерографии сердца e'L, e'S, e'R, характеризующих диастолическую функцию миокарда, свидетельствует о ее существенном ухудшении со стороны обоих желудочков у пациентов с РА. В научных источниках имеются отдельные данные о диастолической дисфункции ЛЖ как о факторе риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов пожилого возраста с РА при наличии АГ [8]. В нашем исследовании участвовали пациенты разного возраста и без признаков значимой АГ.

Имеются различные сообщения либо о более высокой распространенности нарушений диастолической функции у пациентов с РА, либо об отсутствии достоверной разницы по этому показателю у больных с РА и представителями контрольной группы. Кроме того, почти во всех исследованиях изучались данные пациентов с высокой активностью заболевания [9]. В нашем исследовании участвовали пациенты с различной степенью активности РА и АС, однако ввиду малочисленности соответствующих подгрупп оно не подразумевало внутригруппового сравнения.

В систематизированном обзоре Д.С. Новиковой и соавт. отражены данные о распространенности диастолической дисфункции миокарда у пациентов с РА, а также упоминается о перспективности изучения роли ММП-9 в развитии ревматических заболеваний [10]. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной частоте встречаемости нарушения диастолической функции у больных с РА. В отличие от большинства работ, в которых использовались данные двухмерной эхокардиографии, мы применяли тканевую допплерографию.

При изучении частоты распространения диастолической дисфункции миокарда в исследуемых группах оказалось, что, помимо 1-го типа, диагностировался и псевдонормальный тип, который является следующим этапом в развитии данного нарушения. По нашему мнению, это свидетельствует о более значимом снижении диастолической функции среди пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля. В научной литературе имеются сведения о том, что у пациентов с АС была обнаружена связь между активностью заболевания и ухудшением диастолической функции миокарда [11, 12]. В нашем исследовании значимого влияния активности заболевания обнаружено не было.

Помимо диастолической дисфункции, у пациентов с РА ухудшается систолическая функция обоих желудочков, что проявляется в снижении систолических скоростей движения фиброзного кольца S'L, S'S, S'R. У пациентов с АС мы обнаружили повышение систолических скоростей. На первый взгляд, этот результат вызывает множество вопросов. Однако после того как был проанализирован анамнез пациентов с наиболее высокими показателями систолической скорости, мы выявили, что все эти больные принимали один и тот же генно-инженерный биологический препарат – ингибитор интерлейкина 17 секукинумаб с малоизученным влиянием на функцию миокарда. Это требует дальнейшего изучения имеющихся источников литературы и результатов нашего исследования.

Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности применения тканевой допплерографии у пациентов с РА и АС для выявления ранних признаков миокардиальной дисфункции. Учитывая широкий спектр различных параметров, измеряемых в ходе использования этого диагностического метода, в целях экономии временного ресурса, на наш взгляд, можно ограничиться показателями e'L, e'S, e'R, S'L, S'S, S'R. Для динамического наблюдения и своевременной диагностики псевдонормального типа диастолической дисфункции следует также применять E/e' ЛЖ и ПЖ.

Как известно, необратимое разрушение хрящей, сухожилий и костей, составляющих синовиальные суставы, является отличительной чертой многих ревматических заболеваний. Матриксные металлопротеиназы – основная группа ферментов, регулирующих состав клеточного матрикса. Основной функцией ММП-9 является деградация компонентов внеклеточного матрикса, обладающих физиологическими функциями, например в миокарде [13]. ММП-9 также разрушает неколлагеновые компоненты матрикса суставов [14]. В литературе описана связь между активностью АС, курением и высоким уровнем ММП, обнаруженная в ходе исследования, направленного на изучение содержания различных цитокинов и металлопротеиназ при АС [15]. Мы выявили, что уровень ММП-9 в наибольшей степени и чаще всего повышался у пациентов с АС. У больных с РА в среднем уровень ММП-9 был невысоким, но частота распространения была выше, чем в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствует о том, что при АС и РА происходит выраженная деградация компонентов внеклеточного матрикса.

Преимущества проведенного нами исследования – сравнение не только представителей контрольной группы с практически здоровыми людьми, но и групп пациентов с двумя разными ревматическими заболеваниями между собой; использование современного диагностического метода – тканевой допплерографии. Ограничением же нашего исследования можно считать малочисленность пациентов с низкой активностью заболевания и «нативных» больных, не принимавших какой-либо терапии ранее.

Заключение

Пациентам с РА и АС свойственно снижение диастолической функции ЛЖ или обоих желудочков одновременно. Количественные характеристики, полученные в ходе тканевой допплерографии, подтверждают эти изменения. Кроме того, у больных с РА также наблюдается снижение систолической функции обоих желудочков. У пациентов с АС значительно повышается уровень ММП-9, являющейся индикатором разрушения внеклеточного матрикса. Таким образом, для выявления ранних нарушений функции миокарда пациентам с РА и АС целесообразно проводить не только трансторакальную двухмерную эхокардиографию, но и тканевую допплерографию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология 2016;54(2):122–8. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(2):122–128. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128.
2. Гаспарян А.А., Меньшикова И.В., Каневская М.З. Коморбидность при ревматоидном артрите: особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина 2016;94(10):745–53. [Gasparyan A.A., Men’shikova I.V., Kanevskaya M.Z. Comorbidity in rheumatoid arthritis: A focus on cardiovascular disease. Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine 2016;94(10):745–53. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-10-745-753.
3. Targońska-Stępniak B., Biskup M., Biskup W. et al. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. Clin Rheumatol 2019;38(4):1131–7. DOI: 10.1007/s10067-018-4369-7.
4. Федеральные клинические рекомендации по ревматоидному артриту, 2018. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173. [Federal clinical guidelines for rheumatoid arthritis, 2018. Available by: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173. (In Russ.)].
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева), 2016. Доступно по: https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bekhterev’s disease), 2016. Available by: https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii. (In Russ.)].
6. Какучая Т.Т. Тканевой допплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда – концептуальные технические основы и применение в клинике. Креативная кардиология 2008;(1):73–93. [Kakuchaya T.T. Tissue Doppler, deformation and rate of myocardial deformation in the assessment of myocardial function-conceptual technical bases and application in the clinic. Kreativnaya kardiologiya = Creative cardiology 2008;(1):73–93. (In Russ.)].
7. Шахнович П.Г., Захарова А.И., Черкашин Д.В. и др. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? Вестник Российской военно-медицинской академии 2015;3(51):54–7. [Shakhnovich P.G., Zakharova A.I., Cherkashin D.V. et al. Diastolic myocardium dysfunction: echocardiographic phenomenon or type of heart failure? Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian military medical Academy 2015;3(51):54–7. (In Russ.)].
8. Cavazzana I., Vizzardi E., Franceschini F. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a usual travel-mate? Monaldi Arch Chest Dis 2019;89(3). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1137.
9. Aslam F., Bandeali S.J., Khan N.A. et al. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65(4):534–43. DOI: 10.1002/acr.21861.
10. Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14(6):870–8. [Novikova D.S., Udachkina H.V., Kirillova I.G., Popkova T.V. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients(Part II): Difficulties of Diagnosis. Ratsional’naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(6):870–8. (In Russ)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878.
11. Ercan S., Goktepe F., Kisacik B. et al. Subclinical cardiovascular target organ damage manifestations of ankylosing spondylitis in young adult patients. Mod Rheumatol 2013;23(6):1063–8. DOI: 10.1007/s10165-012-0791-x.
12. Heslinga S.C., Van Dongen C.J., Konings T.C. at al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis – a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2014;44(1):14–9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.004.
13. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2016;(2):11–22. [Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L. et al. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya 2016 = Immunopathology, allergology, infectology 2016;(2):11–22. (In Russ.)]. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.23.
14. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci 2006;11:529–43. PMID: 16146751. DOI: 10.2741/1817.
15. Mattey D.L., Packham J.C., Nixon N.B. et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 2012;14(3):R127. DOI: 10.1186/ar3857.

ORCID авторов / ORCID of authors
Л.И. Фейсханова / L.I. Feiskhanova: https://orcid.org/0000-0001-7830-5283
Д.И. Абдулганиева / D.I. Abdulganieva: https://orcid.org/0000-0001-7069-2725

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: 15.05.2020. **Принята к публикации:** 12.08.2020.
Article submitted: 15.05.2020. **Accepted for publication:** 12.08.2020.

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА ДЛЯ ПРОГНОЗА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА *ПРОГНОЗ ИБС*

С.Н. Толпыгина, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

***Контакты:** Светлана Николаевна Толпыгина stolpygina@gnicpm.ru*

Цель исследования *– оценка значения мозгового инсульта (МИ) в анамнезе для прогноза жизни больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.*

Материалы и методы. *Проанализированы данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время референсной госпитализации в стационаре ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России с 01.01.2004 по 31.12.2007 г. была проведена коронароангиография и подтвержден диагноз ИБС (n = 541, из них 432 мужчины и 109 женщин). Средний возраст мужчин и женщин составил 57,5 ± 0,4 и 60,9 ± 0,9 года соответственно. Учитывались указания на перенесенный МИ/транзиторную ишемическую атаку в истории болезни при референсной госпитализации (ретроспективная часть) и частота развития конечных точек (общая и сердечно-сосудистая смертность, развитие инфаркта миокарда и МИ через 4 и 7 лет наблюдения (проспективная часть)). При 4-летнем наблюдении отклик составил 89 %, при 7-летнем – 93 %.*

Результаты. *Перенесенный МИ или транзиторная ишемическая атака на момент референсной госпитализации были отмечены в истории болезни у 20 (3,7 %) пациентов, инфаркт миокарда перенесли 284 (52,5 %) пациента (p <0,001). Выявлены отличия больных с ИБС, имеющих и не имеющих МИ в анамнезе, по возрасту, полу, наличию коморбидной отягощенности артериальной гипертензией и сахарным диабетом, некардиологическими заболеваниями, частоте курения. Относительный риск развития смерти от всех причин при 4- и 7-летнем наблюдении повышался соответственно в 3,3 и 2,4 раза (p <0,05). Среди пациентов с МИ в анамнезе общая смертность через 4 и 7 лет составила 25 и 45 %, сердечно-сосудистая смертность – 25 и 35 % соответственно. Среди пациентов без МИ в анамнезе через 4 и 7 лет наблюдения общая смертность составила 9 и 18 %, сердечно-сосудистая смертность – 8 и 12 % соответственно (межгрупповые различия статистически значимы при p <0,05–0,01).*

Заключение. *Отмечено, что больные с ИБС, имевшие МИ в анамнезе, были старше, среди них было больше женщин, они чаще страдали артериальной гипертензией II–III степени и сахарным диабетом, имели больше сопутствующих заболеваний, но реже курили. Наличие перенесенного МИ значимо ухудшало среднесрочный и отдаленный прогноз жизни больных с ИБС, повышая общую и сердечно-сосудистую смертность.*

Ключевые слова: *мозговой инсульт в анамнезе, инфаркт миокарда, регистр, хроническая ишемическая болезнь сердца, отдаленный прогноз, относительный риск, смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ретроспективный анализ, проспективное наблюдение*

Для цитирования: *Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Марцевич С.Ю. Значение перенесенного мозгового инсульта для прогноза жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. Клиницист 2020; 14(3–4)-K634.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K634

INFLUENCE OF CEREBRAL STROKE ON LIFE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE ACCORDING TO THE DATA OF *CHD PROGNOSIS* REGISTRY

S.N. Tolpygina, A.V. Zagrebelnyi, S.Yu. Martsevich

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia; 10 Build 3 Petroverigskiy Pereulok, Moscow 101990, Russia

Objective: *to assess how cerebral stroke (CS) in patient's history affectы length life of patients with stable coronary heart disease (CHD), included in the CHD PROGNOSIS registry.*

Materials and methods. *We analyzed the data of patients from CHD PROGNOSIS registry who underwent coronary angiography and confirmed CHD diagnosis (n = 541, including 432 men and 109 women) during the reference hospitalization in the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia from 01/01/2004 to 31/12/2007. The average age of men* *and women was 57.5 ± 0.4 and 60.9 ± 0.9 years, respectively. During reference hospitalization, we took into account CS/transient ischemic attack in anamnesis (retrospective part) and frequency of reaching endpoints (general and cardiovascular mortality, myocardial infarction and CS after 4 and 7 years of follow-up (prospective part). In case of 4-year observation, therapy response was 89 %, in case of 7-year observation – 93 %.*

Results. *Twenty (3.7 %) patients had CS or transient ischemic attack in anamnesis at reference hospitalization, 284 (52.5 %) patients suffered myocardial infarction (p <0.001). There were revealed differences in patients with coronary artery disease, which cannot be detected in the anamnesis by age, sex, presence of comorbid burden, arterial hypertension and diabetes mellitus, non-cardiological diseases, smoking frequency. The relative risk of death from all causes at 4- and 7-year follow-up was 3.3 and 2.4 times higher, respectively (p <0.05). Patients with CS in anamnesis demonstrated 25 and 45 % overall mortality in 4 and 7 years, their cardiovascular mortality was 25 and 35 %, respectively. Patients without CS in medical history demonstrated 9 and 18 % overall mortality after 4 and 7 years of follow-up, cardiovascular mortality was 8 and 12 %, respectively (intergroup differences are statistically significant at p <0.05–0.01).*

Conclusion. *It was noted that patients with CHD and CS in anamnesis were older, percent of women among them was higher, they more often suffered from grade II–III hypertension and diabetes mellitus, had more comorbidities, but smoked less often. CS in anamnesis significantly worsened the medium-term and long-term life prognosis for patients with CHD, increasing overall and cardiovascular mortality.*

Key words: *cerebral stroke in history, myocardial infarction, registry, chronic coronary heart disease, long-term prognosis, relative risk, death from all causes, death from cardiovascular diseases, retrospective analysis, prospective observation*

For citation: *Tolpygina S.N., Zagrebelnyi A.V., Martsevich S.Yu. Influence of cerebral stroke on life prognosis of patients with stable coronary heart disease according to the data of CHD PROGNOSIS registry. Klinitsist = The Clinician 2020;14(3–4)-K634. (In Russ.).*

Введение

Несмотря на то что уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), постепенно снижается, они остаются основной причиной смерти населения в мире. В России в 2017 г. смертность от болезней системы кровообращения составила 47 %, причем более чем в половине случаев (52 %) причиной смерти послужила ИБС [1]. В то же время смертность от цереброваскулярных заболеваний продолжает расти. Только за последние 5 лет доля умерших от этого класса причин повысилась с 1,0 % в 2012 г. до 5,6 % в 2017 г. По данным за январь – июль 2018 г. она возросла до 6,4 % *vs* 5,3 % за тот же период 2017 г., заняв 4-е место среди основных причин смерти, «сместив» на 5-е болезни органов пищеварения [1].

Мозговой инсульт (МИ) лидирует среди всех причин первичной инвалидности в России, где проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт. Треть из них – лица трудоспособного возраста, при этом только каждый четвертый больной возвращается к труду. Наряду с высокими показателями заболеваемости, смертности, а также инвалидизации пациентов МИ наносит огромный экономический и социальный ущерб [2]. Сочетание нескольких ССЗ значимо утяжеляет прогноз жизни больных, как было показано в ряде российских регистров (ПРОГНОЗ ИБС, РЕКВАЗА, РЕГИОН-М) [3–5]. Для изучения факторов, влияющих на риск развития МИ, его течение и прогноз, в настоящее время широко используются регистры, в которые в основном включаются пациенты, перенесшие МИ, последовательно госпитализированные в неврологический стационар [4–7]. Данных исследований, в которых изучались бы частота встречаемости МИ в анамнезе у больных с хронической ИБС и их прогноз жизни в течение длительного периода наблюдения, в настоящее время в России нет.

Цель исследования – оценка частоты МИ в анамнезе и его значения для отдаленного прогноза жизни больных со стабильной ИБС, включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС.

Материалы и методы

Исследование было наблюдательным, с ретроспективной и проспективной частью. Поскольку протокол регистра не подразумевал вмешательств, то одобрение независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России не требовалось. При визитах в клинику через 4 и 7 лет наблюдения пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В анализ были включены данные пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, которым во время референсной госпитализации в стационаре ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России с 01.01.2004 по 31.12.2007 г. провели коронарную ангиографию и подтвердили диагноз ИБС (*n* = 541, из них 105 женщин). Острый инфаркт миокарда (ИМ) в течение предшествующего месяца перед коронарной ангиографией был критерием исключения, однако у 35 % включенных пациентов имелись признаки нестабильности течения ИБС в предшествующие 3 мес до референсной госпитализации: прогрессирование стенокардии, развитие очаговых изменений на электрокардиограмме на фоне эпизода ангинозных болей. В качестве анализируемых событий были выбраны перенесенный МИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА) (зарегистрированные в историях болезни пациентов при референсной госпитализации) и МИ, развившийся за период 4- и 7-летнего наблюдения. Поскольку информация о перенесенном ранее остром нарушении мозгового кровообращения/ТИА взята из медицинского анамнеза, собранного врачом в отделении и указанного в клиническом диагнозе, у подавляющего большинства пациентов данных о типе инсульта не было. В качестве конечных точек были приняты смерть от всех причин и сердечно-сосудистая смерть. Жизненный статус установлен у 89 % пациентов при 4-летнем и у 93 % пациентов при 7-летнем наблюдении.

Статистический анализ данных проводили в системе SAS, версия 6.12, и IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США). Применялись стандартные методы описательной статистики. Данные представлены в виде M ± std или % общего. Для тестирования значимости различий и прогностической значимости факторов применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при p <0,05.

Результаты

Как видно из табл. 1, пациенты, включенные в регистр ПРОГНОЗ ИБС с подтвержденным диагнозом ИБС при выписке, характеризовались высокой распространенностью факторов риска ССЗ, собственно ССЗ и не ССЗ. Больные с ИБС, имеющие МИ в анамнезе, были старше, среди них было больше женщин, они чаще страдали артериальной гипертензией (АГ) II–III степени и сахарным диабетом (СД), имели больше сопутствующих заболеваний.

Частота назначений основных групп лекарственных препаратов среди пациентов, имеющих и не имеющих МИ в анамнезе, значимо не различалась (табл. 2). Имелась лишь тенденция (p = 0,08) к более частому назначению диуретиков.

Общая смертность (смерть от всех причин) во всей когорте пациентов через 4 и 7 лет наблюдения

Таблица 1. *Основные характеристики пациентов с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца, включенных в регистр ПРОГНОЗ ИБС, имеющих и не имеющих в анамнезе мозговой инсульт*

Table 1. *Main characteristics of patients with coronary heart disease, with and without cerebral stroke in anamnesis, who were included in the registry "CHD PROGNOSIS"*

Показатель Characteristic	**Пациенты с ИБС (*n* = 541), M ± std** Patients with CHD (*n* = 541), M ± std	**Пациенты с МИ в анамнезе (*n* = 20), M ± std** Patients with CS in anamnesis (*n* = 20), M ± std	**Пациенты без МИ в анамнезе (*n* = 521), M ± std** Patients without CS in anamnesis (*n* = 521), M ± std
Средний возраст, лет Mean age, years	58,2 ± 9,4		
Мужчины Men	57,5 ± 9,3	67,2 ± 9,7**	57,3 ± 9,2
Женщины Women	61,0 ± 9,3	64,2 ± 8,7*	60,8 ± 9,3
Женский пол, *n* (%) Women, *n* (%)	105 (19,4)	8 (40)*	97 (17)
Рост, см Height, cm	171,8 ± 8,2	168,2 ± 10,0	171,9 ± 8,1
Масса тела, кг Body weight, kg	83,1 ± 13,6	77,2 ± 11,3	83,3 ± 13,7
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	136,1± 20,5	129,9 ± 15,9	136,4 ± 20,6
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	84,2 ± 10,7	82,5 ± 8,3	84,3 ± 10,8
ЧСС, уд/мин Heart rate, beats/min	72,9 ± 11,7	76,0 ± 9,9	72,8 ± 11,8
Стенокардия напряжения, *n* (%) Exertional angina pectoris, *n* (%)	469 (86,7)	12 (60)	451 (87,1)
I функциональный класс Class I	7 (1,32)	0	7 (1,3)
II функциональный класс Class II	165 (30,5)	6 (30)	159 (30,5)
III функциональный класс Class III	157 (29)	6 (30)	151 (29)
IV функциональный класс Class IV	4 (0,74)	0	4 (0,8)
ИМ в анамнезе, *n* (%) MI in anamnesis, *n* (%)	285 (52,7)	11 (55)	274 (52,6)

Окончание таблицы 1

The end of table 1

Показатель Characteristic	**Пациенты с ИБС (*n* = 541), M ± std** Patients with CHD (*n* = 541), M ± std	**Пациенты с МИ в анамнезе (*n* = 20), M ± std** Patients with CS in anamnesis (*n* = 20), M ± std	**Пациенты без МИ в анамнезе (*n* = 521), M ± std** Patients without CS in anamnesis (*n* = 521), M ± std
ЧКВ в анамнезе, *n* (%) PCI in anamnesis, *n* (%)	53 (9,8)	2 (10)	51 (9,8)
Коронарное шунтирование в анамнезе, *n* (%) Coronary artery bypass grafting in anamnesis, *n* (%)	21 (4)	0	21 (4)
Хроническая сердечная недостаточность, *n* (%) Chronic heart failure, *n* (%)	157 (29)	7 (35)	150 (28,8)
Мозговой инсульт в анамнезе, *n* (%) Cerebral stroke in anamnesis, *n* (%)	20 (3,7)	20	0
Артериальная гипертензия, *n* (%) Hypertension, *n* (%)	435 (80)	20 (100)*	415 (80)
I степень Grade I	27 (5)	0	27 (5,7)
II степень Grade II	193 (35,7)	3 (15)	190 (36,5)
III степень Grade III	203 (37,5)	17 (85)***	186 (35,7)
Нарушения ритма сердца, *n* (%) Cardiac rhythm disturbances, *n* (%)	121 (22)	5 (25)	116 (22,3)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м^2), *n* (%) Obesity (BMI >30 kg/m^2), *n* (%)	137 (25,3)	5 (25)	132 (25,3)
Сахарный диабет, *n* (%) Diabetes mellitus, *n* (%)	74 (13,7)	7 (35)**	67 (13)
Фибрилляция предсердий, *n* (%) Atrial fibrillation, *n* (%)	75 (14)	3 (15)	72 (13,8)
ХБП III–V степени (СКФ <60 мл/м^2/мин), *n* (%) CKD grade III–V (GFR <60 ml/m^2/min), *n* (%)	137 (25,3)	7 (35)	130 (25)
Курение, *n* (%) Smoking, *n* (%)			
В настоящее время Currently	179 (33,1)	3 (15)*	176 (33,8)
В прошлом In the past	78 (14,4)	0	78 (15)
ХОБЛ/БА, *n* (%) COPD/BA, *n* (%)	59 (11)	6 (20)*	53 (10)
Среднее число сопутствующих заболеваний, *n* Average number of comorbidities, *n*	1,83 ± 1,2	3,7 ± 1,2*	1,76 ± 1,1

Примечание. *ИБС – ишемическая болезнь сердца; МИ – мозговой инсульт; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001.*

Note. *CHD – coronary heart disease; CS – cerebral stroke; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease; GFR – glomerular filtration rate; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; BA – bronchial asthma; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001.*

Таблица 2. *Догоспитальная терапия пациентов с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца в регистре ПРОГНОЗ ИБС, имеющих и не имеющих в анамнезе мозговой инсульт*

Table 2. *Prehospital therapy of patients from "CHD PRGNOSIS" registry with confirmed coronary heart disease, with and without cerebral stroke in anamnesis*

Препараты Therapy	Пациенты с ИБС (n = 541), абс. (%) Patients with CHD (n = 541), abs. (%)	Пациенты с МИ в анамнезе (n = 20), абс. (%) Patients with CS in anamnesis (n = 20), abs. (%)	Пациенты без МИ в анамнезе (n = 521), абс. (%) Patients withuot CS in anamnesis (n = 521), abs. (%)
Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	351 (65)	13 (65)	338 (65)
Клопидогрел Clopidogrel	42 (8,1)	0	42 (7,8)
β-адреноблокаторы β-blockers	343 (63,4)	15 (75)	328 (63)
иАПФ/блокаторы рецепторов к ангиотензину II ACE inhibitors/angiotensin II receptor blockers	300 (55)	14 (70)	286 (55)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция Dihydropyridine calcium channel blockers	45 (8,3)	2 (10)	43 (8,3)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция Non-dihydropyridine calcium channel blockers	28 (5,2)	1 (5)	27 (5,2)
Диуретики Diuretics	128 (24)	8 (40)	120 (23)
Статины Statins	127 (23,5)	4 (20)	123 (23,6)
Антикоагулянты Anticoagulants	13 (2,2)	0	12 (2,2)
Нитраты Nitrates	313 (58)	14 (70)	229 (57,4)

Примечание. *ИБС – ишемическая болезнь сердца; МИ – мозговой инсульт; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*

Note. *CHD – coronary heart disease; CS – cerebral stroke; ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors.*

составила 9,8 и 19 % соответственно, сердечно-сосудистая смертность – 6,9 и 12,7 % (табл. 3).

Среди 20 пациентов с МИ в анамнезе через 4 и 7 лет общая смертность составила 25 и 45 % соответственно, сердечно-сосудистая смертность – 25 и 35 % соответственно (табл. 4). Среди пациентов без МИ в анамнезе через 4 и 7 лет общая смертность составила 9 и 18 %, сердечно-сосудистая смертность – 8 и 12 % соответственно (межгрупповые различия статистически значимы, p <0,05–0,01). Таким образом, пациенты с ИБС, имеющие МИ в анамнезе, отличаются худшим прогнозом и более низким уровнем выживаемости. Наиболее частой причиной смерти у лиц, перенесших МИ (78 %), стали ССЗ, как и у лиц без МИ (67 %).

Через 4 года наблюдения в целом по группе МИ перенесли 11 (2,3 %) пациентов, для двоих из них событие оказалось фатальным. Через 7 лет МИ перенес уже 21 (4,2 %) пациент, а инфаркт миокарда спустя 4 и 7 лет – 53 (11 %) и 74 (14,7 %) пациента соответственно. Различия в частоте развития МИ и ИМ были статистически значимы (p <0,001).

Среди лиц с МИ в анамнезе через 4 года наблюдения повторный МИ перенес 1 (5 %) пациент, и больше МИ за период с 4 до 7 лет в данной группе не было (см. табл. 4, рис. 1). Инфаркт миокарда перенесли 3 (16 %) больных через 4 года, и больше ИМ за период с 4 до 7 лет в данной группе не было. Различия в частоте развития МИ и ИМ незначимы.

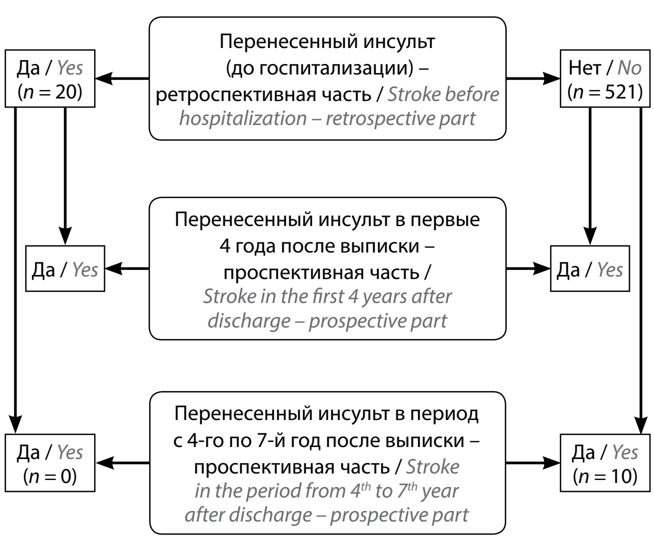
Среди лиц без МИ в анамнезе через 4 года наблюдения МИ перенесли 10 (2 %) пациентов, а за период с 4 до 7 лет – еще 10, что в сумме составило 20 (4 %). Инфаркт миокарда через 4 года перенесли 50 (11 %) пациентов и еще 21 – за период с 4 до 7 лет, что в сумме составило 71 (15 %). Различия между группами, а также в частоте развития МИ и ИМ были незначимы.

При 4-летнем наблюдении наличие инсульта в анамнезе увеличивало относительный риск смерти от всех причин с учетом пола и возраста в 3,3 раза (95 % доверительный интервал 1,256–8,709; p <0,05), тогда как перенесенный ИМ – только в 1,9 раза (95 % доверительный интервал 1,049–3,586; p <0,05).

Таблица 3. *Исходы 4- и 7-летнего наблюдения во всей когорте пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)*

Table 3. *Outcomes of 4-year and 7-year follow-up in patients with coronary artery disease (CHD)*

Событие Event	**4-летнее наблюдение (n = 481), абс. (%)** 4-year follow-up (n = 481), abs. (%)	**7-летнее наблюдение (n = 504), абс. (%)** 7-year follow-up (n = 504), abs. (%)
Смерть от всех причин Death from all causes	47 (9,8)	96 (19)
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания Death from cardiovascular disease	40 (6,9)	64 (12,7)
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	53 (11)	74 (14,7)
Мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака Cerebral stroke or transient ischemic attack	11 (2,3)	21 (4,2)
Чрескожное коронарное вмешательство Percutaneous coronary intervention	75 (15,6)	120 (23,8)
Аортокоронарное шунтирование Coronary artery bypass grafting	67 (13,9)	78 (15,5)
Госпитализация в связи с ухудшением ИБС Hospitalization due to CHD worsening	256 (53,2)	235 (50,2)



Частота развития мозгового инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца в ретро- и проспективной части наблюдения

Incidence of cerebral stroke in patients with coronary heart disease in retro-spective and prospective parts of observation

Таблица 4. *Исходы 4- и 7-летнего наблюдения у лиц с ишемической болезнью сердца, имеющих и не имеющих в анамнезе мозговой инсульт*

Table 4. *Outcomes of 4-year and 7-year follow-up in patients with coronary heart disease, with and without cerebral stroke in anamnesis*

Событие Event	**Пациенты с МИ в анамнезе (n = 20), абс. (%)** Patients with CS in anamnesis (n = 20), abs. (%)		**Пациенты без МИ в анамнезе (n = 484), абс. (%)** Patients without CS in anamnesis (n = 484), abs. (%)	
	Через 4 года In 4 years	**Через 7 лет** In 7 years	**Через 4 года** In 4 years	**Через 7 лет** In 7 years
Смерть от всех причин Death from all causes	5 (25)*	9 (45)**	42 (8)	87 (17)
Сердечно-сосудистая смерть Cardiovascular death	5 (25)*	7 (35)**	42 (8)	58 (12)
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	3 (16)	3 (16)	50 (11)	71 (15)
Мозговой инсульт или ТИА Cerebral stroke or TIA	1 (5)	1 (5)	10 (2)	20 (4)

Примечание. *МИ – мозговой инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; *p <0,05, **p <0,01.*

*Note. CS – cerebral stroke; TIA – transient ischemic attack; *p <0,05, **p <0,01.*

При 7-летнем наблюдении наличие перенесенного МИ повышало относительный риск смерти от всех причин у больных с ИБС в 2,4 раза (95 % доверительный интервал 1,191–4,879; p <0,05), а перенесенный ИМ – только в 1,5 раза (95 % доверительный интервал 0,968–2,191; p <0,1).

Таким образом, у больных с ИБС наличие инсульта/ТИА в анамнезе значимо ухудшает прогноз жизни и выживаемость и превосходит по своему значению наличие перенесенного ИМ.

Обсуждение

В нашем регистре МИ имели в анамнезе 3,9 % пациентов со стабильной ИБС, что меньше, чем в зарубежном проспективном регистре CORONOR (7,6 %), в который с февраля 2010 по апрель 2011 г. были включены 4184 амбулаторных пациента со стабильной ИБС. В остальном клинико-анамнестические и демографические характеристики лиц, включенных в регистр CORONOR [8], были схожи с характеристиками пациентов из регистра ПРОГНОЗ ИБС, однако средний возраст пациентов в нем был примерно на 10 лет больше. Так, средний возраст пациентов в регистре CORONOR составил 66,9 года *vs* 58,2 в регистре ПРОГНОЗ ИБС, женщин было 22 %, ИМ в анамнезе имели 62,4 %, АГ – 60,1 %, СД – 31 % больных. В российском амбулаторно-поликлиническом регистре РЕКВАЗА (регистр кардиоваскулярных заболеваний) [4] МИ имели в анамнезе 9,5 % из 3690 больных АГ, пациентов с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и их сочетаниями, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3 поликлиник г. Рязани. Среди них было 72 % женщин, средний возраст пациентов составил 66,1 ± 12,9 года. Возможно, различия в частоте МИ в анамнезе между регистрами обусловлены тем, что средний возраст пациентов в регистрах РЕКВАЗА и CORONOR был выше, чем в ПРОГНОЗ ИБС на 8 лет. В обоих регистрах было выявлено, что риск развития инсульта увеличивался с возрастом [4, 8].

Больные с ИБС, имеющие МИ в анамнезе в регистре ПРОГНОЗ ИБС, были старше, среди них было больше женщин, которые были старше мужчин, они чаще страдали АГ (100 % *vs* 80 %) и СД (35 % *vs* 13 %), имели больше сопутствующих заболеваний. Тогда как среднее число сопутствующих заболеваний на 1 больного с ИБС и МИ в анамнезе составило 3,7, у пациентов без МИ в анамнезе оно составило 1,8. В российском регистре РЕКВАЗА [4], в котором анализировался прогноз амбулаторных пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, в среднем у 1 больного было 2,6 диагноза из 4 анализируемых.

В госпитальный регистр РЕГИОН-М [5] были включены 900 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, из них 59,4 % составили женщины, средний возраст которых был значимо больше, чем мужчин: 73,3 ± 13,9 *vs* 66,5 ± 13,2 года (p <0,001). Среди ССЗ наиболее часто отмечались АГ (95,1 %) и ИБС (57,4 %). У каждого пятого больного в анамнезе имелся СД – 181 (20,1 %). Структура сопутствующих ССЗ в нашем регистре и регистре РЕГИОН-М была сопоставима по АГ и СД, однако в последнем ИБС имели чуть более половины больных, тогда как в нашем регистре наличие ИБС было критерием включения.

Общая смертность во всей когорте больных в регистре ПРОГНОЗ ИБС через 4 и 7 лет составила 9,8 и 19 % соответственно, сердечно-сосудистая смертность – 6,9 и 12,7 %, что сопоставимо с данными о 5-летней общей смертности больных с ИБС в регистре CORONOR – 16,5 % [8]. Однако среди 20 пациентов с МИ в анамнезе общая смертность составила 25 и 45 % через 4 и 7 лет, сердечно-сосудистая – 25 и 35 % соответственно, что статистически значимо выше, чем среди пациентов без МИ в анамнезе, у которых общая смертность составила 9 и 18 % через 4 и 7 лет, сердечно-сосудистая – 8 и 12 % соответственно. Таким образом, пациенты с ИБС, имеющие МИ в анамнезе, отличались более тяжелым прогнозом и низкой выживаемостью. У перенесших МИ, а также у пациентов без МИ в анамнезе самой частой причиной смерти стали ССЗ.

Уровень смертности среди пациентов с МИ в анамнезе (45 % за 7 лет) в регистре ПРОГНОЗ ИБС все же несколько ниже, чем в регистре ЛИС-2 [9]: из 960 больных, перенесших МИ в 2009–2011 гг., через 8 лет наблюдения в живых остались менее трети больных. По данным ряда регистров, в течение 1-го года после перенесенного МИ гибнет почти каждый второй больной, а через 5–8 лет летальность достигает 60–80 % [9–11]. Следует учитывать, что в регистр ПРОГНОЗ ИБС включались пациенты со стабильной ИБС, госпитализированные для проведения коронарной ангиографии, т. е. у них ведущим симптомом была стенокардия, что нашло отражение в высокой частоте развития повторных ИМ в период наблюдения.

Частота развития инсультов и инфарктов миокарда в 2 группах при 4- и 7-летнем наблюдении в регистре ПРОГНОЗ ИБС значимо не различалась. Среди лиц с МИ в анамнезе частота развития повторного инсульта составила 5 % *vs* 2 и 4 % соответственно в группе без МИ в анамнезе, а ИМ – 16 % *vs* 11 и 15 % соответственно в группе без МИ в анамнезе. Для сравнения приведем данные регистра CORONOR [8], в котором за период 5-летнего наблюдения 127 (3 %) пациентов перенесли МИ: 96 (2,3 %) – ишемический и 34 (0,8 %) – геморрагический, ежегодная частота развития любого МИ составила 3,2 % (2,7–3,8 %). За этот же период наблюдения 170 (4,1 %) больных перенесли ИМ (с элевацией сегмента *ST* – 55, без элевации сегмента *ST* – 115 человек). У пожилых пациентов частота цереброваскулярных событий была выше, чем ИМ, особенно с подъемом *ST*. Если по частоте развития инсульта данные нашего регистра (4,2 %) соответствуют данным регистра CORONOR (3 %), то по частоте развития инфаркта они существенно различаются (11 и 14 % за 4 и 7 лет в регистре ПРОГНОЗ ИБС и 4,1 % в CORONOR) за 5 лет. Объяснений данному различию мы не нашли, но отчасти это может быть связано с тем, что в ПРОГНОЗ ИБС включались пациенты с ИБС, госпитализированные для проведения коронарной ангиографии и последующей реваскуляризации, т. е. со стенокардией, рефрактерной к антиангинальной терапии, а также со значительно большей частотой приема статинов среди пациентов в регистре CORONOR (92 % *vs* 23 %).

Поскольку частота наличия инсульта/ТИА в анамнезе в данной когорте составила всего 3 % (n = 20), установить четкую ассоциацию факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у больных с МИ/ТИА, в многофакторном анализе не представлялось возможным, однако косвенно к ним можно отнести старший возраст, женский пол, СД, АГ, наличие большого числа сопутствующих заболеваний, поскольку по данным параметрам имелись статистически значимые отличия от подгруппы пациентов, не имевших МИ/ТИА в анамнезе.

Ограничения исследования. Мы не претендуем на точность полученной информации по частоте развития фатальных МИ и ИМ в проспективной части наблюдения, поскольку информация о причинах смерти была получена от родственников и органов записи актов гражданского состояния. Также в историях болезни большинства больных, перенесших МИ, не были указаны его давность и локализация.

Заключение

Больные с ИБС, имевшие МИ в анамнезе, были старше, среди них было больше женщин, они чаще страдали АГ II–III степени и СД, имели больше сопутствующих заболеваний, но реже курили. Наличие перенесенного МИ значимо ухудшало среднесрочный и отдаленный прогноз жизни больных с ИБС, повышая общую и сердечно-сосудистую смертность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly. Доступно по: http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0825/barom01.php [Demographic results of the first half of 2018 in Russia. Part II. Demoscope Weekly 2018. Available by: http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0825/barom01.phphp. (In Russ.)].
2. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. Библиотека врача-специалиста. Неврология. Реаниматология. Нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Pyradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke. Step-by-step instruction. Library of the specialist doctor. Neurology. Resuscitation. Neurosurgery. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.)].
3. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):571–6. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-571-6. [Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu., Deev A.D. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOZ IBS register. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015;11(6):571–6. (In Russ.)].
4. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(1):53–62. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-53-62. [Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2015;14(1):53–62. (In Russ.)].
5. Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(1):2443. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2443. [Zagrebelnyi A.V., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2020;19(1):2443. (In Russ.)].
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский кардиологический журнал 2015;6(122):14–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-06-14-19. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu. et al. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patients underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data from LIS-2 REGISTRY. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2015;6:14–9. (In Russ.)].
7. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018;17(6):32–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-32-38. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M. et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital traeatment. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2018;17(6):32–8. (In Russ.)].
8. Cordonnier Ch., Lemesle G., Casolla B. et al. Incidence and determinants of cerebrovascular events in outpatients with stable coronary artery disease. Eur Stroke J 2018;3(3):272–80. DOI: 10.1177/2396987318772684.
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и др. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14(2):260–5. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Zagrebelnyi A.V. et al. Registry of acute cerebral circulatory disorders LIS-2: new data on long-term follow-up. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(2):260–5. (In Russ.)].
10. Sarfo F.S., Akassi J., Kyem G. et al. Long-term outcomes of stroke in a ghanaian outpatient clinic. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018;27(4):1090–9. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.017.13.
11. Pross C., Berger E., Siegel M. et al. Stroke units, certification, and outcomes in German hospitals: a longitudinal study of patient-based 30-day mortality for 2006-2014. BMC Health Services Research 2018;22;18(1):880. DOI: 10.1186/s12913-018-3664-y.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.Н. Толпыгина / S.N. Tolpygina: https://orcid.org/0000-0003-0160-0158
А.В. Загребельный / A.V. Zagrebelnyi: https://orcid.org/0000-0003-1493-4544
С.Ю. Марцевич / S.Yu. Martsevich: https://orcid.org/0000-0002-7717-4362

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.05.2020. **Принята к публикации:** 02.06.2020.
Article submitted: 20.05.2020. **Accepted for publication:** 02.06.2020.

КЛИНИЦИСТ 3–4'2020 ТОМ 14 | THE CLINICIAN 3–4'2020 VOL. 14

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ У ВЗРОСЛЫХ

С.А. Архипина, Э.А. Гринишина

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; Россия, 302000 Орел, ул. Октябрьская, 25

Контакты: *Элеонора Андреевна Гринишина elka93_07@mail.ru*

Цель исследования *– выявление клинико-эпидемиологических особенностей энтеровирусной инфекции у взрослого населения Орловской области, прослеживание сезонности заболевания, его распределения по разным возрастным группам, оценка основных клинических форм, симптомов и осложнений.*

Материалы и методы. *Объектом исследования были 24 истории болезней пациентов с подтвержденным диагнозом «энтеровирусная инфекция» 2-го инфекционного отделения БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина», давших информированное согласие на участие. Основными методами исследования были выборка, сводка и группировка материалов статистического исследования.*

Результаты. *За период с 2009 по 2019 г. были госпитализированы 24 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом «энтеровирусная инфекция». Больше всего пациентов с данным заболеванием выявлено в 2017 г. – 33,5 %, меньше всего в 2012 г. – 4,1 %. В 2013 и 2019 г. больных не было. Женщины болели чаще мужчин – 55 % от общего числа исследуемых. Анализ статистических данных показал, что лица молодого возраста (20–29 лет) болели чаще – 58,3 %. Отмечается летняя и осенняя сезонность заболевания: 45,8 и 54,2 % случая соответственно. В контакте с больными острой респираторной вирусной инфекцией находилось 37,5 % исследуемых. За пределы Орловской области накануне выезжали также 37,5 % больных.*

Чаще всего у пациентов отмечалась энтеровирусная экзантема – 58,3 % случая. Начало заболевания в 100 % случаев было острым. У всех пациентов отмечалась лихорадка, чаще субфебрильная – 54,2 % больных. Пациенты жаловались на ломоту в теле – 100 %, головные боли различной локализации и интенсивности – 96 %, першение в горле – 12,5 %, везикуло-папулезную сыпь на коже туловища, конечностей и головы – 58,3 %, энантему на слизистой ротоглотки – 12,5 % больных. В 100 % случаев диагноз подтвержден при помощи положительной реакции полимеразной цепной реакции на наличие РНК энтеровируса.

Заключение. *Исследование позволило выявить, что на протяжении последних 10 лет энтеровирусная инфекция в Орловской области имеет стабильно низкий уровень. Чаще она встречается у лиц молодого возраста. Для заболевания характерна летне-осенняя сезонность. На этой территории более распространенной формой данной инфекции является энтеровирусная экзантема.*

Ключевые слова: *энтеровирусная инфекция, вирусы Коксаки, ЕСНО-вирусы, эпидемиология энтеровирусной инфекции, осложнения энтеровирусной инфекции, энтеровирусная экзантема, герпангина, энтеровирусная лихорадка, везикуло-папулезная сыпь, энантема слизистой ротоглотки, молекулярно-генетические методы, лихорадка неясного генеза, фекально-оральный механизм передачи, острые респираторные вирусные инфекции*

Для цитирования: *Архипина С.А., Гринишина Э.А. Клинико-эпидемиологический анализ случаев энтеровирусной инфекции в Орловской области у взрослых. Клиницист 2020;15(3–4)-K616.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K616

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF CASES OF ENTEROVIRUS INFECTION IN THE ORYOL REGION IN ADULTS

S.A. Arkhipina, E.A. Grinishina

Medical institute Orel State University; 25 Oktyabrskaya St., Orel 302000, Russia

Objectives *– to identify the clinical and epidemiological features of enterovirus infection in the adult population in the Oryol region, to track the seasonality of the disease, distribution in different age groups, and to assess the main clinical forms, symptoms, and complications.*

Objects and methods of research. *The object of investigation was 24 medical histories of patients who gave informed consent, with a confirmed diagnosis of "enterovirus infection", the 2nd infectious diseases Department of Department of Oryol region "City hospital. S.P. Botkin".*

Results. *For the period from 2009 to 2019 was gospitalizirovany 24 patients with laboratory-confirmed diagnosis "enterovirus infection". The most patients with this diagnosis were in 2017 – 33,5 %, the least – in 2012 – 4,1 %. In 2013 and 2019, there were no patients. Women were sick more often than men – 55 % of the total number of subjects. After analyzing statistical data, it was found that young people (aged 20–29 years) were sick more often – 58,3 %. There is a summer-autumn seasonality: 45,8 % and 54,2 %, respectively. 37,5 % of the subjects were in contact with infectious SARS patients. 37,5 % also left the Oryol region the day before.*

Most often, enterovirus exanthema was observed in patients – 58,3 %. The onset of the disease in 100 % of cases was acute. All patients had fever, most often subfebrile – 54,2 %. The studied patients complained of body aches – 100 %, headaches of various localization and intensity – 96 %, sore throat – 12,5 %, vesicular-papular rash on the skin of the trunk, limbs, and head – 58,3 %, and enanthema on the oropharyngeal mucosa – 12,5 %. In 100 % of cases, the diagnosis was confirmed by a positive polymerase chain reaction response to the presence of enterovirus RNA.

Conclusion. *The study revealed that over the past 10 years, enterovirus infection in the Oryol region has a consistently low level. It is more common in young people. The disease is characterized by summer and autumn seasonality. In this area, the more common form is enterovirus exanthema.*

Key words: *enterovirus infection, features of epidemiology, clinics, diagnostics and treatment, statistical data, complications of enterovirus infection, enterovirus exanthema, herpangina, enterovirus fever, vesicular-papular rash, oropharyngeal mucosal enanthema, molecular genetic methods*

For citation: *Arkhipina S.A., Grinishina E.A. Clinical and epidemiological analysis of cases of enterovirus infection in the oryol region in adults. Klinitsist = The Clinician 2020;15(3–4)-K616. (In Russ.).*

Введение

Энтеровирусная инфекция (ЭИ) на сегодняшний день остается одной из актуальных проблем инфектологии и встречается повсеместно. Это антропонозное вирусное заболевание имеет большое социально-экономическое значение. Энтеровирус относится к группе кишечных вирусов. В геноме вирусной частицы содержится молекула РНК. Возбудители ЭИ – вирусы Коксаки и *Enteric Cytopathic Human Orphan* (*ECHO*) – устойчивы в окружающей среде. Они инактивируются при кипячении, высушивании, воздействии дезинфектантов и ультрафиолетового облучения [1]. Источником инфекции является человек: больной или носитель. Контагиозность заболевания довольно высокая и составляет, по данным разных авторов, 80–85 %. Чаще регистрируются завозные случаи ЭИ [2]. Преимущественный механизм ее передачи – фекально-оральный, но не исключаются воздушно-капельный и трансплацентарный.

Для патогенеза характерны следующие основные стадии: проникновение вирусных частиц в слизистую носоглотки или желудочно-кишечного тракта, размножение и накопление вируса в месте внедрения, вирусемия, полиорганные нарушения. В центральную нервную систему вирус проникает гематогенным путем или по периферическим нервным волокнам [3]. Энтеровирусы обладают тропизмом к нервной ткани, мышцам, эпителиальным клеткам, что отражается в клинической картине заболевания, а также в морфологических изменениях тканей. В связи с этим могут развиваться серозные менингиты и менингоэнцефалиты, в последующем приводящие к инвалидизации пациентов. Зачастую болезни маскируются под иную патологию: острые респираторные вирусные инфекции, ангину, лихорадку неясного генеза, аллергический дерматит. В более чем 50 % случаев ЭИ может протекать бессимптомно [4]. После перенесения ЭИ возникает типоспецифический иммунитет, хотя возможны и перекрестные иммунологические реакции к некоторым энтеровирусам [5].

В статье представлены результаты исследования этиологии, эпидемиологии, клинического течения, диагностики и лечения ЭИ у взрослых, проживающих в Орловской области. Выделены нозологические формы заболевания. Проведено наблюдение за возрастной структурой и тяжестью течения инфекции. На основании исследований определены алгоритмы диагностического поиска и принципы терапии.

Цель исследования – выявление клинико-эпидемиологических особенностей ЭИ у взрослого населения Орловской области, прослеживание сезонности заболевания, его распределения по разным возрастным группам, оценка основных клинических форм, симптомов и осложнений.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом «энтеровирусная инфекция», находившихся на лечении во 2-м инфекционном отделении БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина» в период с 2009 по 2019 г. Оценка осуществлялась при помощи сводки и группировки материалов статистического наблюдения. Проводилась выборка группировочных признаков, определялись основной принцип и порядок формирования групп, разрабатывалась система показателей, характеризующих группу и само исследование в целом. Для оценки выбирали такие показатели, как возраст, пол, сезонность, основные клинические проявления, наличие осложнений, место проживания. Изучали истории болезней пациентов: разных возрастных групп, из города и области, с сопутствующими заболеваниями и без них, контактировавших с инфекционными больными и не вступавших с ними в контакт. Тщательно оценивался эпидемиологический анамнез. Результаты представлялись в виде таблиц, диаграмм, сравнительных сводок. В исследование включены случаи лабораторно подтвержденных заболеваний (диагностика с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Результаты

Всего за анализируемый период были госпитализированы 24 взрослых пациента с ЭИ. По годам они распределились следующим образом: до 2012 г. – 0 пациентов, в 2012 г. – 1 (4,1 %), в 2013 г. – 0, в 2014 г. – 5 (20,8 %), в 2015 г. – 2 (8,2 %), в 2016 г. – 5 (20,8 %), в 2017 г. – 8 (33,5 %), в 2018 г. – 3 (12,6 %), в 2019 г. – 0 пациентов. Женщины болели несколько чаще (55 %). Пациенты в возрасте до 20 лет составили 4,1 %, 21–29 лет – 58,3 %, 30–39 лет – 33,5 %, 40–49 лет – 0 %, старше 50 лет – 4,1 %. Заболевание преимущественно отмечалось у лиц в возрастном диапазоне 20–29 лет – 58,3 % (рис. 1).

Для всех случаев ЭИ была характерна летне-осенняя сезонность: летом – 11 (45,8 %), осенью – 13 (54,2 %) случаев. Внутригодовое распределение случаев заболевания приведено в таблице.

При сборе эпидемиологического анамнеза выяснено, что 3 (12,5 %) человека накануне заболевания посещали Краснодарский край, 3 (12,5 %) – Абхазию, еще 3 (12,5 %) – Турцию. Контакт с больными острой респираторной вирусной инфекцией подтвердили 9 (37,5 %) пациентов.

При оценке диагнозов учреждений, направивших пациентов в БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина», отмечено, что ЭИ сразу была установлена в 8 (33,5 %) случаях, острая респираторная вирусная инфекция – в 7 (29,1 %), лакунарная ангина – в 3 (12,5 %), краснуха – в 1 (4,1 %), ветряная оспа – в 1 (4,1 %) случае. Самостоятельно без диагноза в приемный покой обратились 4 (16,7 %) пациента. Степень расхождения направительного и заключительного клинического диагнозов составила 66,5 %. Выявлялись следующие клинические формы инфекции: энтеровирусная экзантема – у 14 (58,3 %), герпангина – у 3 (12,5 %), энтеровирусная лихорадка – у 7 (29,2 %) пациентов (рис. 2).

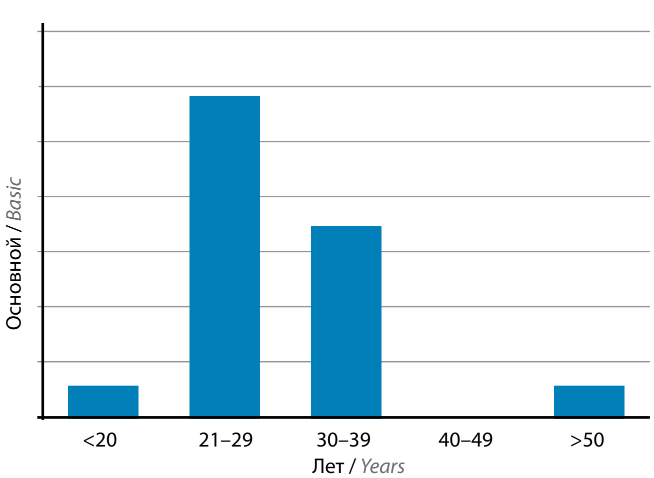


Рис. 1. *Возрастной состав больных энтеровирусной инфекцией*

Fig. 1. *Age composition of patients with enterovirus infection*

Внутригодовое распределение случаев энтеровирусной инфекции

Intra-annual distribution of cases of enterovirus infection

Месяц Month	Кол-во случаев Number of cases	%
Январь January	0	0
Февраль February	0	0
Март March	0	0
Апрель April	0	0
Май May	0	0
Июнь June	2	8,4
Июль July	3	12,6
Август August	6	24,5
Сентябрь September	8	33,5
Октябрь October	3	12,6
Ноябрь November	2	8,4
Декабрь December	0	0

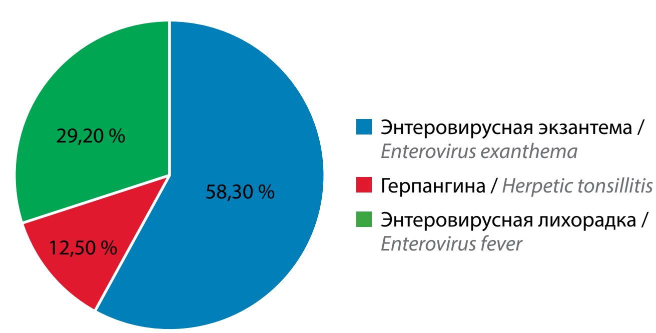


Рис. 2. *Клинические формы энтеровирусной инфекции*

Fig. 2. *Clinical forms of enterovirus infection*

У всех пациентов отмечалось острое начало заболевания: субфебрильная (54,2 %), фебрильная (25,5 %) или высокая (20,3 %) лихорадка; озноб и ломота в теле (100 %); головные боли (96 %); боли и першение в горле (12,5 %); везикуло-папулезная сыпь на коже туловища, конечностей и головы (58,3 %), энантема на слизистой ротоглотки (герпангина) (12,5 %). Во всех случаях установлена ЭИ средней степени тяжести. Осложнения в виде токсической нефропатии возникли у 3 (12,5 %) человек.

Диагноз установлен на основании положительной ПЦР на наличие РНК энтеровируса (в 100 % случаев).

При лечении применялись интерфероны (бензокаин + интерферон альфа-2b + таурин в свечах) в комбинации с патогенетической и симптоматической терапией (жаропонижающие, десенсибилизирующие препараты, витамины, местные антисептические средства). Исходом заболевания у всех пациентов было полное выздоровление с выпиской на 9–12-е сутки от его начала.

Обсуждение

В современном обществе важно выявлять и учитывать социально-экономические факторы, влияющие на особенности течения эпидемического процесса для последующей профилактики ЭИ [6]. На всей территории России осуществляется обязательная регистрация всех лабораторно подтвержденных случаев данных заболеваний [7]. В связи с этим мы предприняли попытку провести ретроспективный анализ историй болезни взрослых пациентов, проживающих в Орловской области, за последние 10 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом «энтеровирусная инфекция» и проследить динамику течения заболевания в различных возрастных группах с учетом методов диагностики и лечения. Пик заболеваемости в этой области, как и в стране, приходится на летне-осенний период. В России ЭИ чаще встречается у людей 21–39 лет. В ходе нашего исследования было выявлено, что наиболее часто болеют лица более молодого возраста – 21–29 лет. Преобладающая клиническая форма ЭИ – энтеровирусная экзантема. Острое начало заболевания с характерными симптомами отмечается у 58,3 % населения.

Мы сравнили свои статистические данные со сведениями по ЭИ на территории России и изучили статью В.Г. Козлова и соавт. [2]. При сравнении была отмечена схожесть полученных данных. Аналогия прослеживалась в сезонности заболевания, его преобладании в определенных возрастных группах, полиморфизме клинических проявлений. У большинства исследуемых болезнь начиналась остро. Изучение и сравнение данных характеристик ЭИ могут способствовать проведению противоэпидемических мероприятий и улучшению эпидемиологической ситуации как в области, так и в стране [2].

Заключение

Энтеровирусная инфекция на сегодняшний день остается актуальной проблемой, несмотря на то что заболеваемость у взрослых, проживающих в Орловской области, имеет стабильно низкий уровень. Болезнь отмечается преимущественно в летне-осенний период у лиц молодого возраста. Нередко выявляются завозные случаи заболевания. Ошибочный направительный диагноз обусловлен значительным сходством начальных симптомов ЭИ с другими вирусными заболеваниями и недостаточной настороженностью врачей первичного звена в отношении ЭИ. Наиболее типичной формой ЭИ у взрослых является энтеровирусная экзантема средней степени тяжести. Все случаи ЭИ подтверждаются молекулярно-генетическими методами (ПЦР-диагностика). При своевременном лечении данного заболевания у всех пациентов отмечается полное выздоровление.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Канаева О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм. Инфекция и иммунитет 2014;4(1):27–36. [Kanaeva O.I. Enterovirus infection: variety of etiological factors and clinical manifestations. Infektsiya i immunitet = Infection and Immunity 2014;4(1):27–36. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2014-1.
2. Козлов В.Г., Хапчаев Ю.Х., Шмухаметов А.А. Энтеровирусная (неполио) инфекция и проблемы ее диагностики. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники 2016;(4):49–52. [Kozlov V.G., Chapchaev Y.H., Ishmukhametov A.A. Enterovirus (non-polio) infection and problems of its diagnosis. Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i meditcinskoi tekhniki = Magazine about the market of medicines and medical equipment 2016;(4):49–52. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/1561-5936-2016-4-49-52.
3. Saeed M., Zaidi S.Z., Naeem A. et al. Epidemiology and Clinical Findings Associated With Enteroviral Acute Flaccid Paralysis in Pakistan. BMC Infect 2007;7:6. DOI: 10.1186/1471-2334-7-6.
4. Steiner I., Budka H., Chaudhuri A. et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2010;17(8):999–e57. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x.
5. Yin X.G., Yi H.X., Shu J. et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Adult Hand, Foot, and Mouth Disease in Northern Zhejiang, China, May 2008-November 2013. BMC Infect Dis 2014;14:251. DOI: 10.1186/1471-2334-14-251.
6. Second J., Velter C., Calès S. et al. Clinicopathologic analysis of atypical hand, foot, and mouth disease in adult patients. J Am Acad Dermatol 76(4):722-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.022.
7. Царькова С.А., Мороз Г.А., Бирюля Н.И. Оценка возможности внедрения международного протокола по ведению детей с энтеровирусным везикулярным стоматитом на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи. Русский медицинский журнал 2018;(9):17–9. [Tsarkova S.A., Moroz G.A., Birulya N.I. Assessment of the possibility of implementing an international Protocol for the management of children with enteroviral vesicular stomatitis at the outpatient stage of pediatric care. Russkij medicinskij zhurnal = Russian medical journal 2018;(9):17–9. (In Russ.)].

OCRID авторов / ORCID of authors
С.А. Архипина / S.A. Archipina: https://orcid.org/0000-0002-5492-1775
Э.А. Гринишина / E.A. Grinishina: https://orcid.org/0000-0001-5022-9194

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен этическим комитетом 2-го инфекционного отделения. БУЗ Орловской области «Городская больница им. С.П. Боткина».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the ettics committee of the 2nd infectious diseases Department of Oryol region "City hospital. S.P. Botkin".

Статья поступила 16.02.2020. **Принята к публикации:** 12.08.2020.
Article submitted: 16.02.2020. **Accepted for publication:** 12.08.2020.

АОРТАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Г.А. Игнатенко[1], Н.Т. Ватутин[1, 2], Г.Г. Тарадин[1, 2], А.Н. Шевелёк[1, 2], И.В. Ракитская[1]

[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»; Донецкая Народная Республика/Украина, 283003 Донецк, проспект Ильича, 16;

[2]ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака»; Донецкая Народная Республика/Украина, 283045 Донецк, Ленинский проспект, 47

Контакты: *Геннадий Геннадьевич Тарадин taradin@inbox.ru*

Представленный обзор посвящен аортальной регургитации, занимающей существенное место в структуре клапанной болезни сердца. Приводится подробное анатомо-физиологическое описание аортального клапана. Дана характеристика синотубулярного и вентрикулоаортального сочленений, виртуального аортального кольца. Сообщаются данные о распространенности аортальной регургитации по результатам популяционных исследований, свидетельствующие об увеличении ее частоты среди лиц старше 70–74 лет. Подробно представлена этиологическая структура этой патологии с перечислением наиболее распространенных причин поражения как аорты, так и створок аортального клапана. К заболеваниям аорты, приводящим к острой аортальной регургитации, относят острое расслоение аорты и паравальвулярную регургитацию при несостоятельности искусственного аортального клапана. Хроническую форму этой патологии вызывают идиопатическая дилатация корня аорты, наследственные соединительнотканные дисплазии (синдромы Элерса–Данло, Марфана и Лойес–Дитца), двустворчатый аортальный клапан, аортит различного генеза, серонегативные артропатии (реактивный, псориатический артриты, анкилозирующий спондилит) и др. Отмечается, что инфекционный эндокардит и травматическое воздействие чаще вызывают развитие острой аортальной регургитации за счет повреждения аортальных створок. Хроническая аортальная регургитация вследствие клапанных дефектов наблюдается при ревматической болезни сердца, дегенеративных изменениях, врожденных аномалиях, системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), неспецифическом аортоартериите и др. В обзоре большое внимание уделяется патофизиологическим характеристикам острой и хронической аортальной регургитации. Острая форма данной патологии характеризуется внезапным увеличением конечно-диастолического объема. В связи с неподатливостью левого желудочка он подвергается резкому воздействию значительной пред- и постнагрузки, что в дальнейшем снижает его систолическую функцию и ударный объем, несмотря на относительную сохранность сократительной способности миокарда. При хронической форме аортальной регургитации отмечается медленно прогрессирующее воздействие увеличенной перегрузки объёмом на левый желудочек с возможностью адаптироваться за счет его постепенной дилатации и гипертрофии.

Ключевые слова: *клапанная болезнь сердца, аортальный клапан, корень аорты, аортальная недостаточность, аортальная регургитация, эпидемиология, этиология, патофизиология, гемодинамика*

Для цитирования: *Игнатенко Г.А., Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г. и др. Аортальная регургитация: эпидемиологические, этиологические и патофизиологические особенности. Клиницист 2020;15(3–4)-K639.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K639

AORTIC REGURGITATION: EPIDEMIOLOGIC, ETIOLOGIC, AND PATHOPHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS

G.A. Ignatenko[1], N.T. Vatutin[1, 2], G.G. Taradin[1, 2], A.N. Shevelok[1, 2], I.V. Rakitskaya[1]

[1]State Educational Organization of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University"; 16 Ilyicha Avenue, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic/Ukraine;

[2]State Institution "Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak"; 45 Leninsky Prospekt, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic/Ukraine

The presented review concerns aortic regurgitation which occupies a significant place in the structure of valvular heart disease. The detailed anatomic and physiologic description of the aortic valve is provided. The characteristics of sinotubular, ventricular-aortic junctions, and virtual aortic annulus are presented. There are data about prevalence of aortic regurgitation on the basis of results of population studies, indicating the increase in incidence of aortic regurgitation among individuals older 70–74 years. The detailed etiologic structure of this valvular pathology is described with specifying of the most common causes of both aortic disease and aortic cusps alterations. In particular, there are some aortic diseases, resulting in acute aortic regurgitation, including acute aortic dissection and paravalvular regurgitation in incompetence of the prosthetic aortic valve; in chronic one – idiopathic dilation of the aortic root, inherited connective tissue dysplasias

(Ehlers–Danlos, Marfan, and Loeys–Dietz syndromes), bicuspid aortic valve, aortitis of various origin, seronegative arthropathies (reactive, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis) etc. Infective endocarditis and traumatic exposure are commonly responsible for development of acute regurgitation due to aortic cusps abnormalities. Chronic aortic regurgitation as a consequence valve defects occurs in rheumatic heart disease, degenerative changes, congenital anomalies, systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis), non-specific aortoarteritis, etc. The special attention is paid to pathophysiologic features of acute and chronic aortic regurgitation in the review. Acute aortic regurgitation is characterized by sudden increase in end-diastolic volume and due to the noncompliant left ventricle of normal size, it undergoes abrupt exposure a significant pre-load and after-load which results in decrease of left ventricle systolic function and stroke volume despite on relative preservation of contractile function of myocardium. In contrast to acute aortic regurgitation it is remarkable in its chronic form slow, progressive influence by increased overload of the left ventricle with possibility to adapt driven by its gradual dilation and hypertrophy.

Key word: *valvular heart disease, aortic valve, aortic root, aortic regurgitation, aortic incompetence, epidemiology, etiology, pathophysiology, hemodynamics*

For citation: *Ignatenko G.A., Vatutin N.T., Taradin G.G. et al. Aortic regurgitation: epidemiologic, etiologic, and pathophysiologic characteristics. Klinitsist = The Clinician 2020;15(3–4)-K639. (In Russ.).*

Введение

По данным популяционных исследований, аортальные пороки сердца являются распространенными клапанными дефектами сердца в развитых странах [1–3]. Аортальная регургитация (АР) может существовать в течение длительного периода времени без каких-либо симптомов, однако рано или поздно приводит к появлению признаков застойной сердечной недостаточности, стенокардии или синкопальных состояний. Спектр причин, обусловливающих АР, достаточно широк и включает врожденные и приобретенные поражения аортального клапана (АК), а также заболевания сосудов, в частности аорты. Понимание этиологических и патофизиологических особенностей АР позволяет, с одной стороны, уточнить характер выявленной патологии, а с другой – наметить соответствующую стратегию ведения больного с подбором оптимальной медикаментозной терапии и решением вопросов о необходимости и сроках выполнения кардиохирургического вмешательства. Настоящий обзор содержит современные представления об анатомо-физиологических характеристиках АК, эпидемиологические и этиологические сведения, а также патофизиологические особенности острой и хронической АР.

Анатомия аортального клапана

Корень аорты рассматривается в качестве центрального элемента сердца, своего рода моста между левым желудочком (ЛЖ) и восходящей аортой [4]. Корень аорты включает АК, основание передней створки митрального клапана (МК) и дает начало коронарным артериям. Помимо своей основной анатомической функции, корень аорты участвует в процессах взаимодействия створок АК с синусами Вальсальвы и регуляции динамики кровотока в течение всего сердечного цикла [5, 6]. Корень аорты включает АК от его месторасположения в отверстии ЛЖ до соединения с восходящей аортой [7, 8].

Несмотря на то что корень аорты четко определен анатомически, существуют противоречивые мнения об описании этой внутрисердечной структуры в терминах, обозначающих отдельные ее компоненты и с особым указанием на аортальное кольцо [4].

G. El Khoury и соавт. описывают аортальное кольцо как функциональную единицу [9]. Оно состоит из следующих элементов:
1) синотубулярного соединения;
2) полулунных прикреплений аортальных створок;
3) виртуальной линии, соединяющей самую нижнюю часть створки и соответствующие межстворчатые треугольники, виртуальное базальное (аортальное) кольцо.

Таким образом, аортальное кольцо рассматривается как скелет корня аорты (рис. 1) [4, 10].

Базальные крепления аортальных створок очерчивают 3 полулунных линии с отчетливым образованием подобия короны. Места крепления створок представляют гемодинамическую линию разграничения, отделяющую выносящий тракт ЛЖ от артериальной системы. Следует отметить, что синотубулярное соединение, известное также как супрааортальная борозда, является верхней частью аортального кольца [4].

Анатомическая целостность синотубулярного соединения, комиссур, межстворчатых треугольников, створок АК, вентрикуло-аортального соединения и виртуального аортального кольца важна для понимания строгого взаимодействия всех анатомических структур корня аорты, а также физиологических данных в течение сердечного цикла.

В норме створки клапанов сердца представлены тонкими подвижными структурами, которые предоставляют возможность для свободного тока крови в одном направлении во время систолы ЛЖ и препятствуют ее возврату в фазу диастолы. Анатомически АК располагается между выносящим трактом ЛЖ и восходящей частью аорты. Его основными компонентами являются синусы Вальсальвы, фиброзные треугольные створки и собственно створки клапана, которых в АК в норме 3: правая, левая и задняя (некоронарная). У взрослых средняя ширина створок составляет

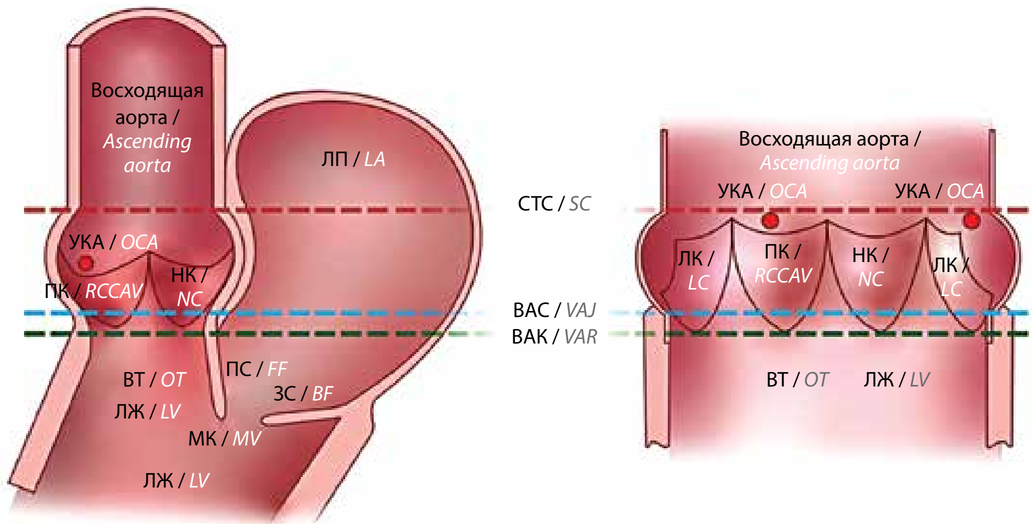


Рис. 1. *Схематическое изображение корня аорты и его расположения относительно левого желудочка и левого предсердия: слева – при его продольном рассечении; справа – на развороте. СТС – синотубулярное соединение; ВАС – вентрикуло-аортальное соединение; ВАК – виртуальное аортальное кольцо; ПК – правая коронарная створка аортального клапана; НК – некоронарная створка; ЛЖ – левый желудочек; ЛК – левая коронарная створка; ЛП – левое предсердие; УКА – устье коронарной артерии; ВТ – выносящий тракт ЛЖ; ПС – передняя створка; ЗС – задняя створка; МК – митральный клапан*

Fig. 1. *Schema on the left – with its longitudinal dissection; on the right – at the turn. SC – sinotubular compound; VAJ – ventriculo-aortic junction; VAR – virtual aortic ring; RCCAV – right coronary cusp of the aortic valve; NC – non-coronary valve; LV – left ventricle; LC – left coronary valve; LA – left atrium; OCA – orifice of the coronary artery; OT – outflow tract; FF – front flap; BF – back flap; MV – mitral valve*

25–26 мм. Они разделены комиссурой, каждая из них имеет основание, прикрепленное к стенке аорты, и свободный край [11]. На середине свободного края створок имеются соединительнотканные уплотнения – узелки Аранциуса, обеспечивающие более плотный контакт створок АК во время диастолы [12]. При фиброзе и утолщении этих узелков может развиться АР, в некоторых случаях требующая кардиохирургического вмешательства [13].

В поперечном срезе корня аорты во время систолы ЛЖ створки АК расходятся, формируя фигуру трилистника за счет максимального расхождения их средних частей и ограничения смещения по комиссурам (рис. 2*а*) [14]. Во время диастолы в норме створки плотно смыкаются, и в таком состоянии АК выглядит как логотип фирмы «Мерседес-Бенц» (рис. 2*б*).

В физиологическом состоянии на АК нет регургитации, в то время как на 3 других клапанах допускаются элементы физиологической регургитации [15].

Аортальная регургитация: определение

Аортальная регургитация, или недостаточность АК, – это неспособность АК полностью закрывать аортальное отверстие в момент диастолы ЛЖ [16–21]. В литературе встречаются два термина: «аортальная регургитация» и «аортальная недостаточность». Мы, как и большинство авторов, не видим особой семантической разницы между этими понятиями. Термин «аортальная недостаточность» (англ. – *insufficiency*, *incompetence*) означает отсутствие или уменьшение полноценного эффекта запирания створок, полного их смыкания (коаптации) или дефект створок АК, что приводит к обратному току крови из аорты в ЛЖ в фазу диастолы. Понятие «аортальная регургитация» означает возврат крови (обратный кровоток) в ЛЖ из аорты в фазу диастолы. Этимологически слово «регургитация» происходит от средневекового латинского существительного, образованного от корня причастия прошедшего времени *regurgitare* («перелить, переполнить, затопить») – *re* – «назад» и *gurgitare* – «затопить, поглотить». В нашей работе мы будем использовать термин «аортальная регургитация», поскольку он чаще применяется в современной научной литературе.

Эпидемиология

Частота АР зависит от многих причин, прежде всего от контингента обследуемых лиц, используемого метода диагностики, а также от того, какую АР по степени выраженности включают в результаты исследования (любую или умеренной и тяжелой степени). В общем частота выявления АР у мужчин и женщин составляет 13 и 8,5 % соответственно [21–23].

По данным крупного исследования, проведенного в Швеции, частота АР у мужчин составила 19,7 случая, а у женщин – 10,8 случая на 100 тыс. человеко-лет [24]. В старших возрастных группах гендерная разница в частоте АР более выраженная. Например, у лиц 60–64 лет отмечено 42,9 случая АР среди мужчин и 19,8 – среди женщин на 100 тыс. человеко-лет.

По данным Фремингемского исследования, распространенность АР составила 4,9 %, при этом

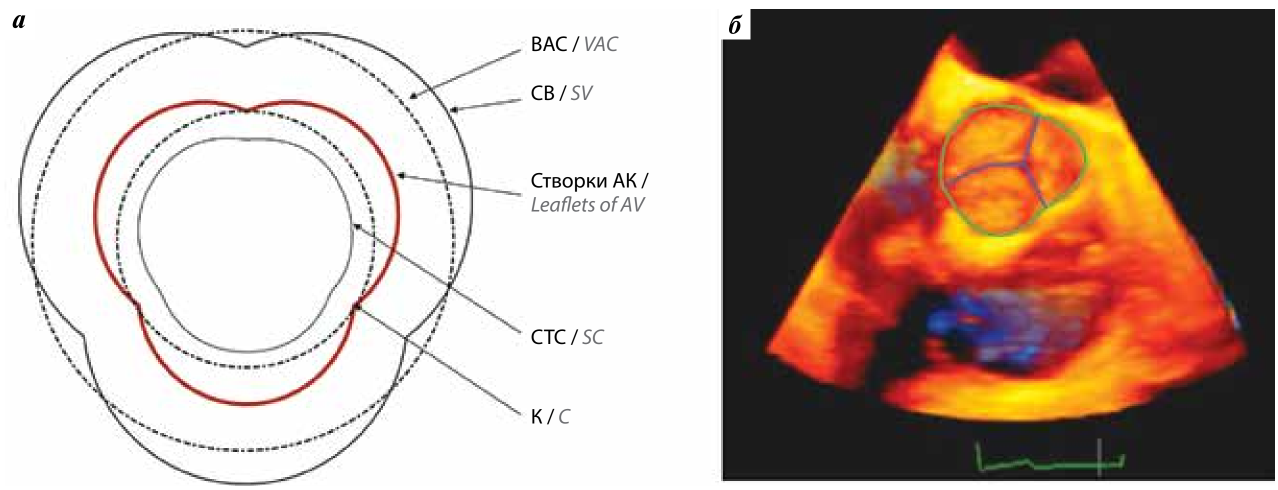


Рис. 2. *Положение основных структур корня аорты во время систолы (а) и диастолы левого желудочка (б). АК – аортальный клапан; ВАС – вентрикуло-аортальное соединение; СВ – синус Вальсальвы; К – комиссуры; СТС – синотубулярное соединение. На рисунке 2а представлены линии основных структур корня аорты в систолу. Красной линией отмечен контур систолического раскрытия 3 створок АК. На рис. 2б изображена аортальная сторона АК при выполнении трехмерной трансэзофагеальной эхокардиографии в режиме реального времени интактного АК в момент конца диастолы. Отмечается плотное смыкание всех 3 створок. Синим контуром обозначены линии смыкания створок АК, зеленой линией – границы СВ. Рис. 2а воспроизведен из исследования E. Lansac и соавт. [14] с разрешения Nancy International LTD Subsidiary AME Publishing Company. Рис. 2б получен из эхокардиографического архива, предоставленного B.D. Prendergast и J.D. Newton (Лондон, Великобритания)*

Fig. 2. *Position of the main structures of the aortic root during systole (a) and left ventricular diastole (b). AV – aortic valve; VAC – ventriculo-aortic connection; SV – sinus of Valsalva; C – commissures; SC – sinotubular compound. Fig. 2a shows the lines of the main structures of the aortic root in systole. The red line marks the contour of the systolic opening of the 3 valves of the AV. In fig. 2b shows the aortic side of the AV when performing three-dimensional transesophageal echocardiography in real time of intact AV at the end of diastole. The tight closure of all 3 valves is noted. The blue contour marks the lines of closure of the valves of the AV, the green line – the boundaries of the SV. Figure: 2a is reproduced from a study by E. Lansac et al. [14] with permission courtesy of Nancy International LTD Subsidiary AME Publishing Company. Fig. 2b was obtained from the echocardiographic archive provided by B.D. Prendergast and J.D. Newton (London, UK)*

Таблица 1. *Распространенность аортальной регургитации по данным популяционного исследования и территориального исследования в округе Олмстед (США)*

Table 1. *Prevalence of aortic regurgitation in Olmsted County, United States of America Population and Territorial Survey*

Показатель Index	Распространенность АР в различных возрастных группах The prevalence of AR in different age groups				
	18–44 года 18–44 years	45–54 года 45–54 years	55–64 года 55–64 years	65–74 года 65–74 years	≥ 75 лет ≥75 years
Популяционное исследование, НИСЛК, США Population study, NHLBI, USA	4351	696	1240	3879	1745
Выявлена АР (всего: 90) Revealed AR (total: 90)	10, 0,2 % (0,1–0,4)†	1, 0,1 % (0–0,8)	8, 0,7 % (0,3–1,3)	37, 1,0 % (0,7–1,3)	34, 2,0 % (1,4–2,7)
Территориальное исследование округа Олмстед (Миннесота, США) Olmsted County Territorial Study (Minnesota, USA)	49 957	16 306	10 241	6686	6663
Выявлена АР (всего: 282) Revealed AR (total: 282)	55, 0,1 % (0,08–0,1)	38, 0,2 % (0,2–0,3)	33, 0,3 % (0,2–0,5)	41, 0,6 % (0,4–0,8)	115, 1,7 % (1,4–2,1)

Примечание. *АР – аортальная регургитация; НИСЛК – Национальный институт сердца, легких и крови; † – приведены абсолютные значения (n), процентное отношение от количества обследованных лиц этой возрастной категории (с 95 % доверительным интервалом). Таблица составлена на основании 2 таблиц из результатов исследования V.T. Nkomo и соавт. [3].*
Note. *AR – aortic regurgitation; NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute; † – absolute values (n) are given, the percentage of the number of examined individuals in this age category (with a 95 % confidence interval). The table is combined on the basis of two tables from V.T. Nkomo et al. [3].*

умеренная и тяжелая степень регургитации отмечена у 0,5 % обследованных лиц [25].

В 2006 г. V.T. Nkomo и соавт. [3] опубликовали результаты двух крупных исследований, посвященных оценке распространенности клапанной болезни сердца, включая случаи умеренной и тяжелой степени АР, по данным Национального института сердца, легких и крови (США) (11 911 чел.) и результатам территориального исследования округа Олмстед (Миннесота, США) (16 501 чел.) (табл. 1).

Результаты исследований показывают, что умеренная и тяжелая АР довольно редко встречается у лиц молодого и среднего возраста, но ее частота увеличивается у людей 65–74 лет и старше 75 лет [3].

Все авторы отмечают, что число случаев и тяжесть АР увеличиваются с возрастом, достигая своего пика, по данным G. Maurer [25], в 4–6-й декадах жизни, а по результатам P. Andell и соавт. [24] и V.T. Nkomo и соавт. [3], – в возрастной группе старше 70–74 лет.

Этиология

Аортальная регургитация может возникнуть остро или проявиться как хроническое состояние. Оба ее варианта отличаются друг от друга по этиологии, анамнезу заболевания, клиническим проявлениям и стратегии ведения пациента [1, 23]. АР развивается при повреждении створок клапана (первичная, или органическая, АР), расширении корня или восходящей части аорты (вторичная, или относительная, АР) [15, 26]. АР, развивающаяся вследствие расширения корня аорты, встречается чаще, чем первичная [1, 15].

Среди основных причин острой АР выделяют повреждения АК в результате травм [27], оперативных вмешательств [28], включая процедуры на клапане, выполненные катетерным способом [29], и осложнений инфекционного эндокардита [30]. Хроническая АР имеет намного больше причин и, кроме инфекционного эндокардита, ревматической болезни сердца [11, 31] и системных заболеваний соединительной ткани [32], ответственных также и за поражение МК, развивается при дегенеративных изменениях АК (фиброкальциноз) [33, 34], сифилисе [35], спондилоартритах (анкилозирующем спондилите (АСп)) [36], псориатическом [37] и реактивном артритах [38]), васкулитах с поражением артерий крупного калибра (неспецифический аортоартериит [39], гигантоклеточный артериит [40], болезнь Бехчета [41]). Основные причины острой и хронической АР представлены в табл. 2 [1, 11, 23, 42, 43].

Следует отметить, что разделение заболеваний, ответственных за развитие поражений аорты или АК, довольно условное. Широкий спектр патологий, особенно характеризующихся системным воспалением, могут осложняться как аортитом, что, в свою очередь, приводит к дилатации аорты и АР, так и поражением клапанных створок АК. Например, к заболеваниям, в той или иной степени поражающим аорту и АК,

Таблица 2. *Основные причины острой и хронической аортальной регургитации*

Table 2. *The main causes of acute and chronic aortic regurgitation*

Нарушение Violation	Причины острой АР Causes of acute AR	Причины хронической АР Causes of chronic AR
Поражение створок АК Damage to the valves of the AK	Острый ИЭ. Acute IE. Травматический разрыв. Traumatic rupture. Острая дисфункция ИАК. Acute IAV dysfunction. Состояние после баллонной вальвулопластики АК Condition after balloon valvuloplasty AV	Ревматическая болезнь сердца. Rheumatic heart disease. ИЭ. IE. Дегенеративные изменения (фиброкальциноз). Degenerative changes (fibrocalcinosis). Травматическое повреждение. Traumatic injury. Миксоматозная дегенерация. Myxomatous degeneration. Врожденная аномалия: Congenital anomaly: двустворчатый АК, аневризма СВ, синдром Эйзенменгера и др. Bicuspid AV, SV aneurysm, Eisenmenger syndrome etc. Пострадиационное поражение АК. Post-radiation damage to AK. Системная красная волчанка. Systemic lupus erythematosus. Ревматоидный артрит. Rheumatoid arthritis. Анкилозирующий спондилит. Ankylosing spondylitis. Артериит Такаясу. Takayasu's arteritis. Болезнь Уиппла. Whipple's disease. Болезнь Крона. Crohn's disease. Вальвулопатия, индуцированная лекарственными препаратами. Drug-induced valvulopathy. Небактериальный тромботический эндокардит Nonbacterial thrombotic endocarditis

Окончание таблицы 2
The end of table 2

Нарушение Violation	Причины острой АР Causes of acute AR	Причины хронической АР Causes of chronic AR
Поражение корня аорты или восходящей части аорты Aortic root or ascending aortic involvement	Острое расслоение аорты. Acute aortic dissection. Паравальвулярная регургитация или несостоятельность ИАК Paravalvular regurgitation or IAV failure	Возрастная дилатация аорты. Age-related dilatation of the aorta. Идиопатическая дилатация корня аорты. Idiopathic dilatation of the aortic root. Синдром Элерса–Данло. Ehlers–Danlos syndrome. Синдром Марфана. Marfan syndrome. Синдром Лойес–Дитца. Loyes–Dietz syndrome. Двустворчатый АК. Bicuspid AV. Артериальная гипертензия. Arterial hypertension Аортит (сифилитический, гигантоклеточный и др.). Aortitis (syphilitic, giant cell, etc.). Реактивный артрит. Reactive arthritis. Анкилозирующий спондилит. Ankylosing spondylitis. Болезнь Бехчета. Behcet’s disease. Псориатический артрит. Psoriatic arthritis. Незавершенный остеогенез. Osteogenesis imperfecta. Рецидивирующий полихондрит Recurrent polychondritis

***Примечание**. АР – аортальная регургитация; ИЭ – инфекционный эндокардит; ИАК – искусственный аортальный клапан; АК – аортальный клапан; СВ – синус Вальсальвы.*
***Note.** AR – aortic regurgitation; IE – infective endocarditis; IAV – artificial aortic valve; AV – aortic valve; SV – sinus of Valsalva.*

относятся системная красная волчанка, ревматоидный артрит, АСп, неспецифический аортоартериит, псориаз и др. [44–49].

В частности, при АСп развитие АР связывают с расширением восходящей аорты, корня аорты, инфильтрацией плотной рубцовой тканью створок клапана и синусов Вальсальвы. В некоторых исследованиях отмечается ретракция аортальных створок и их свободных краев [49], что ограничивает подвижность створок в диастолу. E. Klingberg и соавт. [46] одной из причин АР при этом заболевании считают системный энтезит – воспаление мест крепления сухожилий, связок и соединительных капсул к хрящу или кости, характерное для АСп. Прикрепление аортальных створок в корне аорты с их сухожильно-подобным фиброзным ядром демонстрирует некоторое сходство с энтезом, и может подвергаться воспалительным изменениям с ограничением подвижности створок [46].

При анализе причин АР обращает на себя внимание довольно широкая вариабельность данных (табл. 3) [50–55]. Следует отметить, что подобный разброс частоты той или иной патологии, ответственной за возникновение АР, зависит от многих факторов, включая год исследования, географическую зону, профильность клиники, оцениваемый контингент больных и их возраст. Например, в 4 исследованиях [52–55] изучались частота и особенности АР у больных после проведения трансаортальной замены АК (табл. 3).

Сочетанный аортальный порок

Аортальная регургитация нередко сосуществует с аортальным стенозом (АС), что в русскоязычной литературе называется сочетанным поражением АК (сочетанным аортальным пороком) [16, 19, 20], а в англоязычной – mixed (combined) aortic valve disease [56–58]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Швеции [24], частота выявления АС у больных с АР составила 17,9 %. У большинства пациентов с сочетанием умеренных АС и АР со временем отмечается прогрессирование аортального порока до преобладающего поражения, чаще всего тяжелого АС. Реже обнаруживается прогрессирование заболевания до преобладания тяжелой АР [59]. У больных, у которых изначально отмечались умеренный АС и минимальная АР, обычно наблюдается неуклонное и необратимое прогрессирование клапанной патологии

Таблица 3. *Этиологическая структура аортальной регургитации*

Table 3. *Etiological structure of aortic regurgitation*

Причина аортальной регургитации Cause of aortic regurgitation	Данные исследований, *n* (%) Research data, *n* (%)					
	K.S. Dujardi, 1999* (*n* = 246)	B. Iung, 2007 (*n* = 369)	D.A. Roy, 2013 (*n* = 43)	R. Spina, 2015 (*n* = 108)	F.J. Sawaya, 2017 (*n* = 78)	T. Bob-Manuel, 2017 (*n* = 182)
Дегенеративная Degenerative	99 (40,2)	182 (50,3)	27 (62,8)	67 (62)	49 (63)	133 (73)
Врожденная Congenital	69 (28)	55 (15,2)	–	–	–	–
Расширение корня аорты, включая ее аневризму Dilation of the aortic root, including its aneurysm	46 (18,7)	–	4 (9,3)	15 (13,9)	9 (11)	10 (5,5)
Ревматическая Rheumatic	15 (6,1)	55 (15,2)	–	1 (0,9)	–	–
Аортит Aortitis	8 (3,3)	–	–	–	–	–
Инфекционный эндокардит Infective endocarditis	7 (2,8)	27 (7,5)	6 (14)	10 (9,3)	6 (8)	14 (7,7)
Воспалительная Inflammatory	–	15 (4,1)	3 (7)†	5 (4,6)†	5 (6)†	3 (1,6)‡
Пострадиационная Post-radiation	–	–	2 (4,7)	3 (2,8)	2 (3)	6 (3,3)
Расслоение аорты Aortic dissection	–	–	1 (2,3)	3 (2,8)	–	–
Другие Others	2 (0,8)	28 (7,7)	–	4 (3,7)	7 (9)§	13 (7,1)

Примечание. **Полные библиографические сведения о публикациях в списке литературы; †включены больные с ревматоидным артритом, артериитом Такаясу и др.; §включены больные с неопределенной причиной; ‡указаны больные только с артериитом Такаясу.*

Note. **Complete bibliographic information about publications in the list of references; †included patients with rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis etc.; §patients with an undefined cause are included; ‡only patients with Takayasu's arteritis are indicated.*

до выраженного АС. Однако для пациентов с изначальными проявлениями умеренной АР и незначительного АС вероятность развития умеренного АС и динамика АР (регрессирование или прогрессирование) остаются неуточненными.

L.T. Yang и соавт. [59] при проспективном наблюдении различных вариантов сочетанного аортального порока обнаружили, что у небольшого числа больных (3,7 %) выраженная АР может переходить в выраженный АС, представляя новый динамический тип в спектре приобретенного аортального порока. Кроме того, в отличие от АС, являющегося прогрессирующим и необратимым состоянием, АР может быть динамической по своей природе и даже регрессировать при прогрессировании АС, вероятно, из-за нарастающей обструкции регургитирующего отверстия и уменьшения подвижности створок по мере увеличения площади депозиции кальция.

Патофизиология и гемодинамика

Патофизиологические и гемодинамические события при АР зависят от выраженности регургитации и отличаются в зависимости от того, развилась ли АР внезапно (острая) или в течение долгого периода времени (хроническая), позволяя ЛЖ приспособиться к длительной перегрузке объемом.

Острая аортальная регургитация

Острая выраженная АР развивается в основном в результате резко возникшего поражения АК или аорты (наиболее часто – инфекционного эндокардита и острого расслоения аорты), травм или ятрогенных причин (например, чрескожных процедур на АК) [1, 60]. Острая АР характеризуется внезапным увеличением конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ [1]. Относительно неподатливый, нормального размера ЛЖ подвергается резкому воздействию значительной преднагрузки, равно как и постнагрузки (вследствие возросшего напряжения стенок ЛЖ). Увеличение постнагрузки в дальнейшем приводит к снижению систолической функции ЛЖ и ударного объема, несмотря на относительную сохранность сократительной способности миокарда [25, 60, 61]. Поскольку камера ЛЖ не имела времени для приспособления к быстрому увеличению регургитационного тока крови в его полость во время диастолы, происходит резкий рост конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ. В результате отмечаются быстрое и выраженное увеличение КДД ЛЖ, давления в левом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров. Острая перегрузка объемом вынуждает желудочек оперировать на крайних значениях кривой «давление – объем», а рефлекторная тахикардия помогает поддерживать сердечный выброс [1, 61]. В тяжелых случаях, когда КДД ЛЖ превышает давление в левом предсердии, может происходить преждевременное пресистолическое закрытие МК с диастолической митральной регургитацией или без нее, что клинически может проявиться отеком легких и кардиогенным шоком [1, 60, 61]. Кроме того, раннее закрытие МК, наряду с тахикардией, значительно ограничивает трансмитральный кровоток, что ухудшает диастолическое наполнение полости ЛЖ [61].

Чрезмерный гемодинамический ответ часто наблюдается у больных с ранее существовавшей гипертрофией ЛЖ (вследствие хронической перегрузки давлением при артериальной гипертензии или АС), так как эти пациенты часто имеют небольшую полость ЛЖ, концентрическую гипертрофию и неподатливый ЛЖ со сниженным резервом адаптации к росту преднагрузки. Дальнейшее ухудшение, которое сопровождается снижением систолической функции ЛЖ и ударного объема, наступает, когда КДД ЛЖ достигает значений аортального диастолического давления, что приводит к снижению давления миокардиальной перфузии ЛЖ (определяемого как разница между аортальным диастолическим давлением и КДД ЛЖ) [60]. Это может вызвать субэндокардиальную гипоперфузию и появление симптомов ишемии миокарда.

Хроническая аортальная регургитация

У большинства больных с АР течение основного заболевания хроническое, с медленно прогрессирующей увеличенной перегрузкой ЛЖ объемом и его возможностью адаптироваться за счет дилатации и гипертрофии полости [62].

Регургитационный объем в основном определяется эффективным регургитационным отверстием и в меньшей степени – диастолическим градиентом давления между аортой и ЛЖ. Удлинение фазы диастолы при брадикардии также увеличивает регургитационную нагрузку [63]. С прогрессированием АР со временем КДД ЛЖ возрастает и может достичь точки резерва преднагрузки ЛЖ. Саркомеры миокарда ЛЖ максимально растянуты до такой степени, что любое дальнейшее увеличение постнагрузки ЛЖ может привести к снижению его ударного объема [64]. Сумма регургитационного объема и объема крови, поступающего в ЛЖ через МК, выбрасывается во время систолы в аорту с высоким интрааортальным давлением. Увеличение ударного объема вызывает систолическую артериальную гипертензию и большое пульсовое давление, обусловленное снижением диастолического давления в аорте. Напряжение стенок ЛЖ при тяжелой АР может достигать уровня, аналогичного таковому у пациентов с АС [31, 65, 66]. Закон Лапласа выражает систолическое напряжение стенок: $p \times r/2h$ (p – давление ЛЖ; r – радиус ЛЖ; h – толщина стенки). У больных с АР увеличены как давление ЛЖ (p), так и его радиус (r). Несмотря на то что увеличена толщина стенки (h), это не компенсирует комбинированное увеличение давления и радиуса ЛЖ [60, 65]. Соответственно, существенное увеличение систолического напряжения стенок и постнагрузки ЛЖ при АР обусловливает возросшую потребность миокарда ЛЖ в кислороде [60].

Хроническая перегрузка объемом, наблюдающаяся при длительной АР, приводит к увеличению КДО и КДД ЛЖ, а затем к увеличению его податливости, позволяя ЛЖ приспосабливаться к возросшему объему, поддерживая тем самым оптимальное давление наполнения [31]. Такой процесс хронической перегрузки объемом ЛЖ приводит к увеличению полости наряду с развитием эксцентрической гипертрофии ЛЖ, а его увеличенная масса обеспечивает большие значения ударного объема.

На ранних стадиях хронической АР компенсаторные механизмы поддерживают значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ в нормальном диапазоне. Однако со временем ЛЖ дилатируется и гипертрофируется для нормализации напряжения стенок, благодаря сохранению отношения толщины стенки желудочка к радиусу его полости [65]. Эти адаптационные механизмы позволяют ЛЖ обеспечивать большой ударный объем с лишь незначительным увеличением давления наполнения ЛЖ. У больных с хронической АР КДО ЛЖ может быть увеличен (в 3–4 раза больше нормы), что позволяет больным удерживать высокие значения сердечного выброса.

Термин *cor bovinum* использовался для описания больных с хронической выраженной АР с существенной дилатацией ЛЖ и большим КДО. Податливость ЛЖ обычно также увеличивается, что приводит лишь к незначительному увеличению КДД ЛЖ. Все отмеченные выше компенсаторные механизмы позволяют больным оставаться стабильными и не испытывать симптомы заболевания многие годы, даже при выраженной АР. Однако прогрессирующее состояние аортального порока и хроническая перегрузка объемом наряду с увеличенной постнагрузкой приводят к увеличению конечно-систолического размера и, в конце концов, к снижению ФВ ЛЖ [60].

В отличие от больных с выраженной митральной регургитацией, при которой ФВ ЛЖ в целом нормальная или даже несколько повышена, ФВ при выраженной АР находится на нижних значениях нормального диапазона с большими показателями конечно-систолического размера. Если толщина стенок не способна поддерживать перегрузку объемом, растет напряжение стенок ЛЖ, что в дальнейшем приводит к снижению систолической функции ЛЖ из-за повреждения миоцитов [67]. С увеличением давления наполнения ЛЖ есть вероятность появления слабости, утомляемости и одышки. Боли в грудной клетке по типу стенокардии иногда развиваются даже при наличии нормальных коронарных артерий и, как правило, являются следствием комбинированного снижения коронарного резерва в условиях гипертрофированного миокарда [68], более низких значений диастолического давления, укорочения длительности фазы диастолы (вследствие увеличения частоты сердечных сокращений) и повышения КДД ЛЖ, вызывающего снижение градиента коронарного кровотока и миокардиальной перфузии (аортальное диастолическое давление минус КДД ЛЖ) [69]. Растяжение и дилатация ЛЖ могут также привести ко вторичной (функциональной) митральной регургитации из-за дилатации митрального кольца. В дальнейшем сердечный выброс снижается, а КДД и КДО ЛЖ растут, обусловливая повышение как давления в левом предсердии, так и давления заклинивания легочной артерии, что может вызывать отек легких и увеличение значений давлений в легочной артерии, правых желудочке и предсердии. Состояние длительного повышения давления наполнения левых камер сердца может в конечном счете привести к правожелудочковой недостаточности [60].

Заключение

Таким образом, АР является довольно распространенным клапанным поражением сердца. Частота ее регистрации увеличивается с возрастом. Спектр причин возникновения АР довольно широк и включает врожденные и приобретенные заболевания клапанного аппарата сердца и аорты. При этом нередко первичное заболевание может поражать восходящую аорту и створки АК. Патофизиологические особенности главным образом зависят от скорости развития АР, т.е. в зависимости от острой или хронической АР. В первом случае неизмененный ЛЖ подвергается резкому воздействию как пред-, так и постнагрузки, приводя к снижению систолической способности ЛЖ. Кроме того, отмечаются выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ и повышение давления в левом предсердии, что нередко приводит к отеку легких и кардиогенному шоку. При хронической АР наблюдается длительная перегрузка объемом, что приводит к увеличению КДО и КДД ЛЖ, а затем к повышению его податливости, позволяя ЛЖ приспосабливаться к возросшему объему, поддерживая тем самым оптимальное давление наполнения. Точное понимание этиологических и патофизиологических особенностей АР позволяет врачам лучше понимать гемодинамические последствия порока сердца, его клинические проявления и правильно интерпретировать результаты диагностики, что принципиально важно для адекватного ведения больных с АР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Шостак Н.А. Аортальная регургитация. Русский медицинский журнал 2014;22(12):883–7. [Karpova N.Ju., Rashid M.A., Kazakova T.V., Shostak N.A. Aortic regurgitation. Russkij medicinskij zhurnal = Russian medical journal 2014;22(12):883–7. (In Russ.)].
2. Everett R.J., Newby D.E., Jabbour A. et al. The role of imaging in aortic valve disease. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2016; 9:21. DOI: 10.1007/s12410-016-9383-z.
3. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368(9540):1005–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
4. De Paulis R., Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. Ann Cardiothorac Surg 2019;8(3):313–21. DOI: 10.21037/acs.2019.04.16.
5. Rozeik M., Wheatley D., Gourlay T. The aortic valve: structure, complications and implications for transcatheter aortic valve replacement. Perfusion. 2014;29(4):285–300. DOI: 10.1177/0267659114521650.
6. Salica A., Pisani G., Morbiducci U. et al. The combined role of sinuses of Valsalva and flow pulsatility improves energy loss of the aortic valve. Eur J Cardiothorac Surg 2016;49(4):1222–7. DOI: 10.1093/ejcts/ezv311.
7. Tilea I., Suciu H., Tilea B. et al. Anatomy and Function of Normal Aortic Valvular Complex. Calcific Aortic Valve Disease. Ed. by E. Aikawa. Available by: https://www.intechopen.com/books/calcific-aortic-valve-disease/anatomy-and-function-of-normal-aortic-valvular-complex. DOI: 10.5772/53403.
8. Loukas M., Bilinsky E., Bilinsky S. et al. The anatomy of the aortic root. Clinical Anatomy 2013;27(5):748–56. DOI: 10.1002/ca.22295
9. El Khoury G., Glineur D., Rubay J. et al. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. Curr Opin Cardiol 2005;20(2):115–21. DOI: 10.1097/01.hco.0000153951.31887.
10. Zalkind D., Kim M., Salcedo E.E. A Framework for the systematic characterization of the aortic valve complex by real-time three dimensional echocardiography: implications for transcatheter aortic valve replacement. In: Hot Topics in Echocardiography, ed. by Angelo Squeri 2013. Available by: https://www.intechopen.com/books/hot-

topics-in-echocardiography/a-framework-for-the-systematic-characterization-of-the-aortic-valve-complex-by-real-time-three-dimen. DOI: 10.5772/56021.
11. Fishbein G.A., Fishbein M.C. Pathology of the aortic valve: aortic valve stenosis/aortic regurgitation. Curr Cardiol Rep 2019;1(8):81. DOI:10.1007/s11886-019-1162-4.
12. Charitos E.I., Sievers H.H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. Ann Cardiothorac Surg 2013 Jan;2(1):53–6. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.18.
13. Shapira N., Fernández J.L., Mcnicholas K.W. et al. Hypertrophy of nodules of Arantius and aortic insufficiency: pathophysiology and repair. Ann Thor Surg 1991;51(6):969–72. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91019-r.
14. Lansac E., Lim H.S., Shomura Y. et al. Aortic valve opening and closure: the clover dynamics. Ann Cardiothorac Surg 2019;8(3):351–61. DOI: 10.21037/acs.2019.05.03.
15. Mrsic Z., Hopkins S.P., Antevil J.L., Mullenix P.S. Valvular heart disease. Prim Care 2018;45(1):81–94. DOI: 10.1016/j.pop.2017.10.002.
16. Ватутин Н.Т. Пороки сердца. Донецк, 2019. [Vatutin N.T. Valvular heart disease. Donetsk, 2019. (In Russ.)].
17. Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Лекции по кардиологии. Под. ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой. Т. 2. М.: Издательство НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2001. [Bokerija L.A., Goluhova E.Z. Lectures on cardiology. Ed. by L.A. Bokerija, E.Z. Goluhovoj. T. 2. M.: Izdatel'stvo NCSSH im. Bakuleva RAMN, 2001. (In Russ.)].
18. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Cardiology. National Guide: short edition / Ed. by Ju.N. Belenkova, R.G. Oganova. M.: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.)].
19. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Makolkin V.I. Acquired heart valvular disease. M.: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.)].
20. Тополянский А.В., Верткин А.Л. Пороки сердца. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2019. [Topoljanskij A.V., Vjortkin A.L. Valvular heart disease. A guide for practicing physicians. M.: Exmo, 2019. (In Russ.)].
21. Кардиология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Cardiology. Ed. by E.V. Shljahto. M.: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].
22. Singh J.P., Evans J.C., Levy D. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1999;83(6):897–902. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)01064-9.
23. Akinseye O.A., Pathak A., Ibebuogu U.N. Aortic valve regurgitation: a comprehensive review. Curr Probl Cardiol 2018;43(8):315–34. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.10.004.
24. Andell P., Li X., Martinsson A. et al. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. Heart 2017;103(21):1696–703. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310894.
25. Maurer G. Aortic regurgitation. Heart 2006;92(7):994–1000. DOI: 10.1136/hrt.2004.042614.
26. Brandt R.R., Choi Y.H., Enriquez-Sarano M. Chronic aortic regurgitation: diagnosis and therapy in the modern era. e-J Cardiol Prac 2020;18(22): Available by: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/chronic-aortic-regurgitation-diagnosis-and-therapy-in-the-modern-era
27. Goldie S., Sandeman J., Carty N., Lewis S. Aortic valve rupture after blunt chest trauma presenting at a District General Hospital. Trauma 2017;19(1):69–71. DOI: 10.1177/1460408616631771.
28. Salih H.G., Ismail S.R., Kabbani M.S., Abu-Sulaiman R.M. Predictors for the outcome of aortic regurgitation after cardiac surgery in patients with ventricular septal defect and aortic cusp prolapse in Saudi patients. Heart Views 2016;17(3):8387. DOI: 10.4103/1995-705X.192559.
29. Hiltrop N., Adriaenssens T., Herijgers P., Dubois C. Aortic Regurgitation after TAVR: from bad to worse. J Heart Valve Dis 2016;25(2):182–4. PMID: 27989062.
30. Gallagher R., Wilson M., Hite P., Jackson B. A case report of acute heart failure due to infective aortic endocarditis diagnosed by point-of-care ultrasound. Clin Pract Cases Emerg Med 2020;4(2):193–6. DOI: 10.5811/cpcem.2020.3.45002.
31. Lindman B.R., Bonow R.O., Otto C.M. Aortic Valve Disease. Aortic regurgitation. In: Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Ed. by R.O. Bonow, E. Braunwald, P. Libby, D.L. Mann, G.F. Tomaselli. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2019. Chapter 68. P. 1401–9.
32. Дядык А.И., Тарадин Г.Г., Багрий А.Э. и др. Поражение клапанного аппарата сердца при системной красной волчанке. Клиническая ревматология 1996;1:2–7. [Dyadyk A.I., Taradin G.G., Bagrij A.E. et al. Damage to the valve apparatus of the heart in systemic lupus erythematosus. Klinicheskaja revmatologija = Clinical Rheumatology 1996.1: 2–7. (In Russ.)].
33. Halevi R., Hamdan A., Marom G. et al. Progressive aortic valve calcification: three-dimensional visualization and biomechanical analysis. J Biomech 2015;48(3):489–97. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.12.004.
34. Stolfo D., Gianfagna P., Fabris E. et al. Calcific degeneration and rupture of the aortic valve and ascending aorta: from cardiac auscultation to multimodality imaging. J Geriatr Cardiol 2015;12(5):580–3. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.006.
35. Игнатенко Г.А., Греков И.С., Грушина М.В., Дубовик А.В. Клинический случай сифилитического мезаортита, осложненного аневризмой аорты. Клиническая практика 2019;10(4):94–8. [Ignatenko G.A., Grekov I.S., Grushina M.V., Dubovik A.V. A clinical case of syphilitic mesaortitis complicated by aortic aneurysm. Klinicheskaja praktika = Journal of Clinical Practice 2019;10(4):94–8. (In Russ.)].
36. Balčiūnaitė A., Budrikis A., Rumbinaitė E. et al. Ankylosing spondyloarthritis resulting severe aortic insufficiency and aortitis: exacerbation of ankylosing spondyloarthritis and stenosis of the main left coronary artery after mechanical aortic valve implantation with cardiopulmonary bypass. Case Rep Rheumatol 2020;2020:9538527. DOI: 10.1155/2020/9538527.
37. Slobodin G., Khateeb A., Rimar D. et al. Aortitis in patients with psoriatic arthropathy: report of two cases and review of the literature. Rheumatol Rep 2014;6(1):5579. DOI: 10.4081/rr.2014.5579.
38. Brown L.E., Forfia P., Flynn J.A. Aortic insufficiency in a patient with reactive arthritis: case report and review of the literature. HSS J 2011;7(2):187–9. DOI: 10.1007/s11420-010-9184-x.
39. Zhang Y., Fan P., Zhang H. et al. Surgical treatment in patients with aortic regurgitation due to Takayasu arteritis. Ann Thorac Surg 2020;110(1):165–71. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.10.006.
40. Xue Y., Pan J., Zhou Q. et al. Clinical experience of aortic valve surgery in patients with aortitis disease. Heart Surg Forum 2019;22(5):E366–71. DOI: 10.1532/hsf.2599.
41. Choi H.M., Kim H.K., Park S.J. et al. Predictors of paravalvular aortic regurgitation after surgery for Behcet's disease-related severe aortic regurgitation. Orphanet J Rare Dis 2019;14(1):132. DOI: 10.1186/s13023-019-1083-8.
42. Boudoulas K.D., Borer J.S., Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21st century. Cardiology 2013;126(3):139–52. DOI: 10.1159/000354221.
43. Сторожаков Г.И. Недостаточность клапана аорты, не связанная с ревматической лихорадкой. Сердце 2007;6(1):54–8. [Storozhakov G.I. Aortic valve insufficiency not associated with

rheumatic fever. Serdce = Russian Heart Journal 2007;6(1):54–8. (In Russ.)].
44. Owlia M.B., Mostafavi Pour Manshadi S.M., Naderi N. Cardiac manifestations of rheumatological conditions: a narrative review. ISRN Rheumatol 2012;2012: 463620. DOI: 10.5402/2012/463620.
45. Khalid U., Ahlehoff O., Gislason G.H. et al. Increased risk of aortic valve stenosis in patients with psoriasis: a nationwide cohort study. Eur Heart J 2015;36(32):2177–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv185.
46. Klingberg E., Sveälv B.G., Täng M.S. et al. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: time for routine echocardiography evaluation? Am J Med 2015;128(11):1244–50.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.04.032.
47. Zhang Y., Yang K., Meng X. et al. Cardiac valve involvement in Takayasu arteritis is common: a retrospective study of 1,069 patients over 25 years. Am J Med Sci 2018;356(4):357–64. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.021.
48. Mohamed A.A.A., Hammam N., El Zohri M.H., Gheita T.A. Cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus: clinical correlates of subclinical echocardiographic features. Biomed Res Int 2019;2019:2437105. DOI: 10.1155/2019/2437105.
49. Chetrit M., Khan M.A., Kapadia S. State of the art management of aortic valve disease in ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep 2020;22(6):23. DOI: 10.1007/s11926-020-00898-4.
50. Dujardin K.S., Enriquez-Sarano M., Schaff H.V. et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. Circulation 1999;99(14):1851–7. DOI: 10.1161/01.cir.99.14.1851.
51. Iung B., Baron G., Tornos P. et al. Valvular heart disease in the community: a European experience. Curr Probl Cardiol 2007;32(11):609–61. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2007.07.002.
52. Roy D.A., Schaefer U., Guetta V. et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. J Am Coll Cardiol 2013 16;61(15):1577–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.018.
53. Spina R., Anthony C., Muller D.W., Roy D. Transcatheter aortic valve replacement for native aortic valve regurgitation. Interv Cardiol 2015;10(1):49–54. DOI: 10.15420/icr.2015.10.1.49.
54. Sawaya F.J., Deutsch M.A., Seiffert M. et al. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an International Registry Study. JACC Cardiovasc Interv 2017;10(10):1048–56. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.03.004.
55. Bob-Manuel T., Kadire S., Heckle M.R. et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in patients with native aortic valve regurgitation. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in patients with native aortic valve regurgitation. Ann Transl Med 2017;6(1):8. DOI: 10.21037/atm.2017.09.29.
56. Byrd B., Baker M. Mixed aortic stenosis and regurgitation demands our attention. J Am Coll Cardiol 2013;61(14):1496–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.029.
57. Zilberszac R., Gabriel H., Schemper M. et al. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 2013;61(14):1489–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.070.
58. Ong G., Pibarot P. Combined aortic stenosis and regurgitation: double the trouble. Heart 2019;105(19):1515–22. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312303.
59. Yang L.T., Pellikka P.A., Enriquez-Sarano M. et al. Can aortic regurgitation evolve into aortic stenosis? New insights on mixed aortic valve disease. J Am Soc Echocardiogr 2020;33(3):406–8. DOI: 10.1016/j.echo.2019.10.008.
60. Flint N., Wunderlich N.C., Shmueli H. et al. Aortic regurgitation. Curr Cardiol Rep 2019;21(7):65. DOI: 10.1007/s11886-019-1144-6.
61. Stout K.K., Verrier E.D. Acute valvular regurgitation. Circulation 2009;119(25):3232–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.782292.
62. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(22):2438–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.537.
63. Goldbarg S.H., Halperin J.L. Aortic regurgitation: disease progression and management. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5(5):269–79. DOI: 10.1038/ncpcardio1179.
64. Ross J. Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. J Am Coll Cardiol 1985;5(4):811–26. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80418-6.
65. Carabello B.A., Hahn R.T. Aortic valve disease. Ed. by V. Fuster, R.A. Harrington, J. Narula, Z.J. Eapen Hurst's the Heart, 14th Ed. McGraw-Hill Education, 2017;47:1196–214.
66. Sutton M., Plappert T., Spiegel A. et al. Early postoperative changes in left ventricular chamber size, architecture, and function in aortic stenosis and aortic regurgitation and their relation to intraoperative changes in afterload: a prospective two-dimensional echocardiographic study. Circulation 1987;76(1): 77–89. DOI: 10.1161/01.cir.76.1.77.
67. Rigolin V.H., Bonow R.O. Hemodynamic characteristics and progression to heart failure in regurgitant lesions. Heart Fail Clin 2006;2(4):453–60. DOI: 10.1016/j.hfc.2006.09.009.
68. Nitenberg A., Foult J.M., Antony I. et al. Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1988;11(3):478–86. DOI: 10.1016/0735-1097(88)91520-3.
69. Tamborini G., Barbier P., Doria E. et al. Coronary flow and left ventricular diastolic function in aortic regurgitation. Coron Artery Dis 1995;6(8):635–43. DOI: 10.1097/00019501-199508000-00008.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю признательность Анастасии Тарадиной за неоценимую помощь в иллюстративном оформлении работы и доктору Philippe Pibarot (отделение кардиологии, Институт сердца и легких Квебека, Квебек, Канада) за информационную поддержку.

Thanks. The authors express their sincere gratitude to Anastasia Taradina for invaluable help in illustrating the work and to Dr. Philippe Pibarot (Department of Cardiology, Institute of Heart and Lungs of Quebec, Quebec, Canada) for informational support.

Вклад авторов

Г.А. Игнатенко: кооперация авторского состава, разработка концепции, окончательное редактирование и утверждение рукописи;

Н.Т. Ватутин: создание дизайна, написание раздела «Аортальная регургитация: определение», редактирование статьи;

Г.Г. Тарадин: написание разделов «Анатомия аортального клапана», «Эпидемиология», «Патофизиология и гемодинамика», окончательное редактирование статьи;

А.Н. Шевелек: сбор, анализ и презентация данных литературы;
И.В. Ракитская: написание разделов «Введение» и «Этиология», редактирование статьи.

Authors’ contribution

G.A. Ignatenko: cooperation of authors, concept development, final editing and approval of the manuscript;
N.T. Vatutin: creation of design, writing of the section “Aortic regurgitation: definition”, editing of the article;
G.G. Taradin: writing of the sections “Anatomy of the aortic valve”, “Epidemiology”, “Pathophysiology and hemodynamics”, final editing of the article;
A.N. Shevelok: collection, analysis and presentation of literature data;
I.V. Rakitskaya: writing the sections “Introduction” and “Etiology”, editing the article.

ORCID авторов:
Г.А. Игнатенко / G.A. Ignatenko: https://orcid.org/0000-0003-3611-1186
Н.Т. Ватутин / N.T. Vatutin: https://orcid.org/0000-0003-4307-1522
Г.Г. Тарадин / G.G. Taradin: https://orcid.org/0000-0003-3984-8482
А.Н. Шевелек / A.N. Shevelok: https://orcid.org/0000-0001-6192-2576
И.В. Ракитская / I.V. Rakitskaya: https://orcid.org/0000-0003-2694-6614

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: 04.09.2020. **Принята к публикации:** 30.11.2020.
Article submitted: 04.09.2020. **Accepted for publication:** 30.11.2020.

МИКСОМА СЕРДЦА ПОД МАСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ: СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.В. Новикова[1], Н.Г. Правдюк[1], Н.А. Шостак[1], Н.В. Галимова[1], Д.П. Котова[2], Д.В. Абельдяев[3], Г.Г. Алексанян[4]

[1]Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-т, 8;
[3]Научно-исследовательская лаборатория ревматических заболеваний ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135

Контакты: *Анна Владимировна Новикова annove2008@mail.ru*

Цель исследования *– описание клинического случая развития интерстициального поражения легких у мужчины 57 лет с миксомой левого предсердия больших размеров, имевшего обратное развитие после миксомэктомии.*
Материалы и методы. *Больной В., 57 лет, находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова в связи с двусторонней полисегментарной пневмонией. За месяц до госпитализации проходил амбулаторное обследование по поводу прогрессирующей одышки. Была диагностирована миксома сердца. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности и появлением лихорадки госпитализирован. На фоне многоэтапной антибактериальной терапии имели место торпидное течение патологии легких с синдромами двусторонней диссеминации и «матового стекла», двусторонняя лимфаденопатия средостения, высокая легочная гипертензия, синдром системной воспалительной реакции. Исключались тромбоэмболия ветвей легочной артерии, туберкулез, сепсис, инфекционный эндокардит, неопластические процессы легочной и иной локализации.*
Результаты. *Клиническая картина соответствовала интерстициальному поражению легких в рамках паранеопластического синдрома при миксоме сердца. Принято решение о проведении в срочном порядке миксомэктомии.*
Заключение. *Клинический случай демонстрирует развитие редкого варианта паранеопластического синдрома при миксоме левого предсердия, который был заподозрен во время лечения пациента по поводу двусторонней полисегментарной пневмонии. Прогрессирование легочного поражения объяснялось активным интерстициальным воспалением и поддерживалось иммунологической активностью опухоли сердца. Проведенная миксомэктомия, несмотря на сохраняющийся синдром системной воспалительной реакции и инфильтрации легочной ткани, привела через 2 нед к полному разрешению интерстициального поражения легких и легочной гипертензии, что подтвердило причинно-следственную связь между миксомой сердца и вовлечением в патологический процесс легких.*

Ключевые слова: *миксома сердца, опухоль сердца, первичная опухоль сердца, синдром Карнея, кардиальные симптомы миксомы сердца, внекардиальные симптомы миксомы сердца, паранеопластический синдром, интерстициальное заболевание легких, легочная гипертензия, интерлейкин-6, миксомэктомия*

Для цитирования: *Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. и др. Миксома сердца под маской интерстициального поражения легких: сложный случай из практики. Клиницист 2020;15(3—4)-K635.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K635

HEART MYXOMA UNDER THE MASK OF INTERSTITIAL LUNG LESION: A DIFFICULT CASE FROM PRACTICE

A.V. Novikova[1], N.G. Pravdyuk[1], N.A. Shostak[1], N.V. Galimova[1], D.P. Kotova[2], D.V. Abeldyaev[3], G.G. Aleksanyan[4]

[1]Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;
[2]N.I. Pirogov First City Clinical Hospital, Moscow Health Department; 8 Leninskiy Prospect, Moscow 117049, Russia;
[3]Research Laboratory for Rheumatic Disease, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;
[4]Federal State Budget Institution A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 135 Roublyevskoe Shosse, Moscow 121552, Russia

The aim *of the investigation was to describe a clinical case of the development of interstitial lung lesions in a 57-year-old man with a large left atrial myxoma, which had a reverse development after myxomectomy.*

Materials and methods. *Patient V., 57 years old, was hospitalized in the therapeutic department of the City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov in connection with bilateral polysegmental pneumonia. A month before hospitalization, he underwent an outpatient examination for progressive dyspnea. Myxoma of the heart was diagnosed. Due to the progression of respiratory failure and the appearance of fever, he was hospitalized. Amidst the multistage antibiotic therapy, there was a torpid course of lung pathology with syndromes of bilateral dissemination and "ground glass", bilateral lymphadenopathy of the mediastinum, high pulmonary hypertension, and systemic inflammatory reaction syndrome. Thromboembolism of the branches of the pulmonary artery, tuberculosis, sepsis, infective endocarditis, neoplastic processes of pulmonary and other localization were excluded.*

Results. *The clinical picture corresponded to interstitial lung lesions within the framework of paraneoplastic syndrome in heart myxoma. It was decided to urgently carry out myxomectomy.*

Conclusion. *The clinical case demonstrates the development of a rare variant of paraneoplastic syndrome in left atrial myxoma, which was suspected during the patient's treatment for bilateral polysegmental pneumonia. The progression of the pulmonary lesion was explained by active interstitial inflammation and was supported by the immunological activity of the heart tumor.*

The performed myxomectomy, despite the persisting syndrome of systemic inflammatory reaction and infiltration of the lung tissue, led in 2 weeks to complete resolution of interstitial lung lesions and pulmonary hypertension, which confirmed the causal relationship between myxoma of the heart and involvement in the pathological process of the lungs.

Key words: *heart myxoma, heart tumor, primary heart tumor, Carney's syndrome, cardiac myxoma symptoms, extracardiac myxoma symptoms, paraneoplastic syndrome, interstitial lung disease, pulmonary hypertension, interleukin-6, myxomectomy*

For citation: *Novikova A.V., Pravdyuk N.G., Shostak N.A. et al. Heart myxoma under the mask of interstitial lung lesion: a difficult case from practice. Klinitsist = The Clinician 2020;15 (3–4)-K635. (In Russ.).*

Введение

Миксома сердца (МС) – первичная опухоль сердца, состоящая из недифференцированных мезенхимальных клеток, располагающихся в миксоидной строме. Гистологически миксома представляет собой аморфный экстрацеллюлярный матрикс, в котором неупорядоченно расположены группы миксоматозных клеток, включая аномальные сосудисто-подобные образования [1].

Согласно отечественным авторам, частота опухолей сердца низкая и составляет 0,002–1,5 % всех вскрытий [2]. По данным патологоанатомических регистров США, эта патология встречается в 200 случаях на 1 млн вскрытий, из них около 75 % – доброкачественные опухоли. В свою очередь, 50 % доброкачественных опухолей – это миксомы [3]. Среди женщин миксомы встречаются в 2–3 раза чаще, чем среди мужчин. Возрастной диапазон, в который дебютирует данное заболевание, – 30–60 лет [2].

В основном возникновение МС связано со спорадическими мутациями (93 %), остальные случаи развиваются в рамках семейных форм наследования и множественных миксом, в том числе при синдроме Карнея [4].

Синдром Карнея – редкое генетические заболевание, описанное в 1985 г. американским патологом J. Aidan Carney и соавт. [5], которое наследуется в 80 % случаев по аутосомно-доминантному типу (в 20 % случаев развивается в результате спонтанных мутаций). Данное нарушение обусловлено мутацией в гене *PRKAR1A* (протеинкиназа, цАМФ-зависимая, регуляторная, тип 1α) и связанной с ней гиперактивацией протеинкиназы А, что, в свою очередь, ведет к неконтролируемой клеточной пролиферации и повышению риска развития неоплазий. Синдром Карнея часто сочетается с лентиго, МС и опухолями эндокринной системы [6].

При спорадических случаях МС специфические генетические аномалии не идентифицированы, но в качестве одного из возможных этиологических факторов рассматривается вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Исследование Y. Li и соавт. показало, что у 70 % пациентов со спорадической МС в клетках опухоли находились антигены и ДНК ВПГ-1, который, вероятно, вызывает неопластическую трансформацию клеток вследствие хронического воспаления эндокарда [7].

Традиционно МС относят к группе доброкачественных опухолей, однако данные последних исследований тканей МС и окружающих ее тканей с идентификацией онкогенных, метастатических и опухолевых метаболических белков [8] заставляют усомниться в исключительно доброкачественной природе миксом. За последние десятилетия подробно описаны паранеопластические синдромы при опухолях сердца как при миксомах, так и при миксоидных имитаторах (рабдомиосаркомах и других истинно злокачественных новообразованиях): конституциональные симптомы (лихорадка, снижение массы тела, толерантности к физической нагрузке, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), слабость), суставной, антифосфолипидный синдромы, синдром Рейно, папулезная сыпь, полимиозит, тромбоцитопения, поражение почек и легких (фиброзирующий альвеолит), артериальные эмболии [9]. Нередко наличие подобных проявлений трудно связать с исключительно доброкачественным течением опухоли сердца. Так, в 2019 г. описана демиелинизирующая полинейропатия в рамках паранеопластического синдрома при МС [10].

Представляем клинический случай гигантской миксомы левого предсердия у мужчины 57 лет, внекардиальные, легочные проявления которой превалировали над кардиальными симптомами, требовали тщательной дифференциальной диагностики и значимо осложнили ведение пациента в предоперационном периоде и отсрочили операцию.

Описание случая

Пациент В., *57 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи 22.08.2018 г. в приемное отделение Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на прогрессирующую одышку и боль за грудиной в течение 2 ч, сухой кашель, гипертермию (до 37,4 °C) с направительным диагнозом «острый коронарный синдром, тромбоэмболия ветвей легочной артерии?». По результатам проведенного обследования – электрокардиография, определение уровня тропонина T в сыворотке крови, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки с ангиографией ветвей легочной артерии – острый коронарный синдром и тромбоэмболия ветвей легочной артерии были исключены. По данным компьютерной томографии (КТ) выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (больше слева), диффузная эмфизема легочной ткани, внутригрудная лимфаденопатия, увеличение ретрокавальных лимфатических узлов до 8 × 15 мм, а также мягкотканное образование размерами 14 × 14 × 9 мм в подкожно-жировой клетчатке грудной клетки слева (рис. 1). Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей выявило признаки полной реканализации глубоких вен правой и левой голеней.*

Анамнез заболевания: 10 лет назад (в 2009 г.) в возрасте 47 лет пациент начал отмечать появление

Рис. 1. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 22.08.2018: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии; легкие эмфизематозны*

Fig. 1. *Multispiral computed tomography of the chest organs from 22.08.2018: signs of bilateral polysegmental pneumonia; emphysematous lungs*

одышки при интенсивных нагрузках (регулярных занятиях в спортзале). С течением времени она прогрессировала. Обращают на себя внимание длительный стаж курения (35 лет – по 1 пачке в день, индекс пачка/лет – 35) и работа асфальтоукладчиком в течение 4 лет (1994–1998 гг.). За 3 года до настоящей госпитализации пациент перенес илеофеморальный тромбоз. Были выявлены маркеры наследственной тромбофилии: гетерозиготные мутации гена ингибитора активатора плазминогена-1, гена рецептора тромбоцитарного гликопротеина Ia (GPIa). Терапия варфарином была прервана в связи с гиперчувствительностью (наблюдались трудно купируемые носовые кровотечения при приеме этого препарата в дозе 2,5 мг). Пациент принимал аспирин в дозе 100 мг/сут.

В начале июля 2018 г. больной отметил выраженное нарастание одышки. Амбулаторно при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено объемное образование в полости левого предсердия, предположительно миксома, а также сильная легочная гипертензия: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 80 мм рт. ст. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности и появлением лихорадки в августе 2018 г. пациент был госпитализирован.

При поступлении в стационар: состояние средней тяжести, кожный покров бледный, диффузный цианоз. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В зоне проекции левой грудной мышцы в 4-м межреберье на 2 см медиальнее среднеключичной линии пальпируется подкожное образование овальной формы диаметром до 1,5 см, смещаемое, безболезненное, мягкоэластичной консистенции. При перкуссии грудной клетки отмечается притупление перкуторного звука в нижних отделах обоих легких, при аускультации – жесткое дыхание, незвучные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений – 22/мин. Сатурация в покое при дыхании атмосферным воздухом – 91 %. Границы сердца не расширены, при аускультации – громкий хлопающий 1-й тон в 1-й точке аускультации, акцент 2-го тона над легочной артерией, низкоинтенсивный преходящий диастолический шум в проекции верхушки сердца, усиливающийся в положениях лежа на левом боку и сидя с наклоном туловища вперед. Частота сердечных сокращений – 96 уд/мин, артериальное давление – 115/70 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. В клиническом анализе крови – гипохромная анемия (гемоглобин – 112 г/л), умеренный лейкоцитоз – 10,1 × 10^9/л, СОЭ – 56 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) – 103 мг/л (см. таблицу). Коагулограмма от 22.08.2018 – без патологии. По данным ЭхоКГ от 23.08.2018 (рис. 2) в левом предсердии имеется объемное образование (6,5 × 3,9 см), связанное широким основанием с задней частью межпредсердной перегородки, в диастолу значительно обтурирующее митральное отверстие (миксома?), СДЛА – 80 мм рт. ст. Размеры левого предсердия – парастернальная позиция 4,4 см

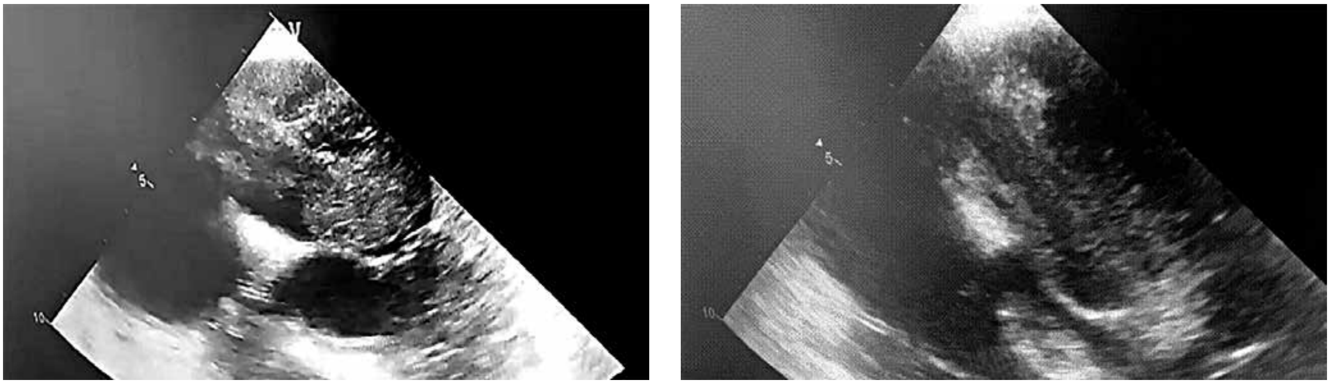


Рис. 2. *Эхокрдиография от 23.08.2018: объемное образование (6,5 × 3,9 см) в полости левого предсердия, связанное широким основанием с задней частью межпредсердной перегородки, в диастолу значительно обтурирующее митральное отверстие (миксома?)*

Fig. 2. *Echocardiography from 23.08.2018: a volume formation (6.5 × 3.9 cm) in the left atrial cavity, connected by a wide base to the posterior part of the atrial septum, in the diastole significantly obstructing the mitral opening (myxoma?)*

(норма до 4,0 см), 4-камерная позиция – объем 81 мл (норма до 65 мл). Размеры других полостей сердца в пределах нормы, что свидетельствует о компенсированной внутрисердечной гемодинамике на фоне МС неизвестной давности.

Данные спирометрии от 28.08.2018 говорят о наличии необратимой бронхообструкции средней тяжести и признаках рестрикции легочной ткани (смешанный тип вентиляционных нарушений: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 2,9 л (64,44 %), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ$_1$) – 55 % от должного, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – 78,26 %, ОФВ$_1$/ФЖЕЛ – 69 %, прирост ОФВ$_1$ при проведении бронходилатационной пробы с сальбутамолом – 9 %).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек – без значимой патологии. При ультразвуковом ангиосканировании нижних конечностей признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен не выявлено.

Был поставлен следующий диагноз.

Основной: 1. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. 2. Миксома левого предсердия (5,9 × 3,9 см). Функциональный стеноз левого атриовентрикулярного отверстия; миксома кожи?

Фоновые заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких средней степени тяжести (ОФВ$_1$ – 55 %, GOLD II), клинические симптомы невыраженные (CAT <10), стабильное течение, низкий риск обострений. Диффузная эмфизема легких.

Осложнения: дыхательная недостаточность I степени, хроническая сердечная недостаточность I стадии[1]. Выраженная легочная гипертензия (СДЛА – 80 мм рт. ст.).

Сопутствующие заболевания: Гипохромная анемия легкой степени тяжести. Наследственная тромбофилия: гетерозиготные мутации гена ингибитора активатора плазминогена 1, гена рецептора тромбоцитарного гликопротеина Ia. Посттромботическая болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность I–II степени по CEAP.

Была назначена эмпирическая многокомпонентная антибактериальная терапия: цефепим 2 г 2 раза в сутки внутривенно (в/в); амикацин 1 г 1 раз в сутки в/в; ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в; бисопролол 2,5 мг 1 раз в день; омез 20 мг 2 раза в день; верошпирон 50 мг 1 раз в сутки перорально; фуросемид 80 мг/сут в/в; беродуал 2,0 2 раза в сутки (через небулайзер); ликфер 200 мг/сут в/в через день; фраксипарин 0,6 мл/сут подкожно.

Несмотря на проводимое лечение, в течение 14 дней появились одышка в покое, лихорадка (до 38,8–39,1 °С) с гектическими перепадами в течение суток, потеря массы тела на 12 кг за 2 нед, сатурация при дыхании атмосферным воздухом снизилась до 88 % (на фоне инсуфляции кислорода до 91–92 %), сохранялись высокие значения воспалительных маркеров (СОЭ – 57 мм/ч, СРБ – 74,1 мг/л, ферритин – 365 мкг/л). В течение дня у пациента наблюдались интенсивные приступы сухого кашля длительностью до 5 мин, сопровождавшиеся выраженным снижением сатурации с 92 до 82–84 % (при вдыхании кислорода). На высоте подобного приступа сухого кашля произошел эпизод онемения и слабости в левых конечностях с полным регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение 6 ч. По данным КТ головного мозга, очагов ишемии в головном мозге, интракраниальных кровоизлияний выявлено не было. Заключение невролога от 04.09.2018: транзиторная ишемическая атака.

На серии повторных МСКТ органов грудной клетки (ОГК) (от 30.08.2018 и 05.09.2018) положительной

[1]Определить функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации NYHA (New York Heart Association) не представляется возможным вследствие тяжести легочной патологии. Тест 6-минутной ходьбы не проводился в связи с тяжелым состоянием пациента.

Лабораторные данные пациента на фоне проводимой антибактериальной и сопутствующей терапии
Laboratory data of the patient against the background of antibacterial and concomitant therapy

Дата Date	RBC, × 10*12/л RBC, × 10*12/l	Hb, г/л/ Hb, g/l	WBC, 10^9/л/ WBC, 10^9/l	СОЭ, мм/ч ESR mm/h	СРБ, мг/л CRP, mg/l
23.08.2018	4,22	112	10,1	56	103
5.09.2018	3,26	89	10,9	57	74,10
10.09.2018	3,37	91	11,2	62	39,47
17.09.2018	4,05	106	9,5	41	54,90
28.09.2018 (на 4-й день после миксомэктомии) 28.09.2018 (on the 4th day after myomectomy)	3,71	97	9,2	37	15,21
05.10.2018 (на 11-й день после миксомэктомии) 05.10.2018 (on the 11th day after myomectomy)	4,12	106	8,8	17	4,98

Примечание. *СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.*
Note. *ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C reactive protein.*

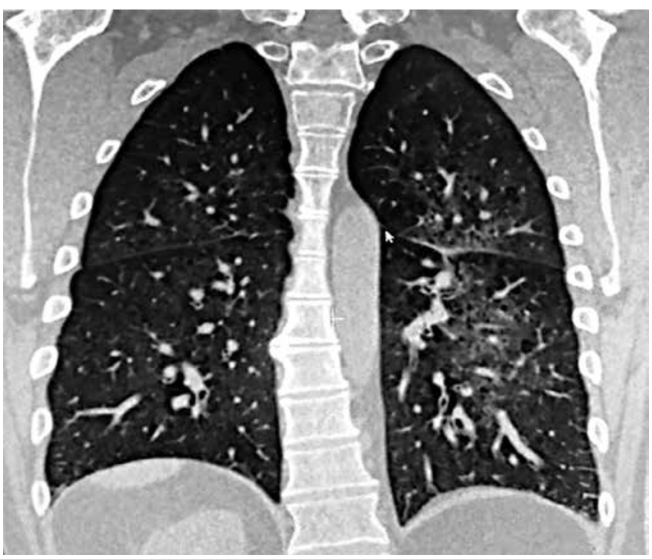


Рис. 3. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 30.08.2019. В динамике на фоне явления панлобулярной эмфиземы в верхней и нижней долях левого легкого, в нижней доле справа отмечаются множественные просовидные сливные очаги диаметром до 1–2 мм по типу «дерева в почках», окруженные явлениями «матового стекла». В нижней доле слева и справа определяются разнокалиберные периваскулярные мягкотканные очаги диаметром до 6 мм. В нижней доле слева определяется полостной компонент – распад (?), ранее не выявлявшийся*

Fig. 3. *Multispiral computed tomography of the chest organs from 30.08.2019. In dynamics against the background of the phenomenon of panlobular emphysema in the upper and lower lobes of the left lung, in the lower lobe on the right, there are multiple prosoid drain foci up to 1–2 mm in diameter, like a “tree in the kidneys”, surrounded by “frosted glass” phenomena. In the lower lobe on the left and right, different-sized perivascular soft tissue foci with a diameter of up to 6 mm are determined. In the lower lobe on the left, the cavity component is determined – decay (?), which was not previously detected*

Рис. 4. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 05.09.2018 г. с внутривенным контрастированием. По сравнению с компьютерной томографией от 30.08.2018 в верхней и нижней долях левого легкого, в нижней доле справа сохраняются группы очагов размерами до 6 мм, окруженные участками инфильтрации по типу «матового стекла» – без существенной динамики. Очаг с полостью в нижней доле правого легкого – без полости при настоящем исследовании. Заключение: изменения в верхней и нижней долях левого легкого, в нижней доле правого легкого – более вероятно, инфекционного генеза. В связи с отсутствием значимых изменений в динамике по очаговому поражению легких и лимфаденопатией средостения необходимо исключить туберкулезный генез. Признаки двустороннего междолевого плеврита*

Fig. 4. *Multispiral computed tomography of the chest organs from 05.09.2018 with intravenous contrast. Compared with computed tomography from 30.08.2018 in the upper and lower lobes of the left lung, in the lower lobe on the right, groups of foci up to 6 mm in size are preserved, surrounded by areas of infiltration like “frosted glass” – without significant dynamics. A focus with a cavity in the lower lobe of the right lung – without a cavity in this study. Conclusion: changes in the upper and lower lobes of the left lung, in the lower lobe of the right lung are more likely to be of infectious origin. Due to the absence of significant changes in the dynamics of focal lung damage and mediastinal lymphadenopathy, it is necessary to exclude tuberculosis Genesis. Signs of bilateral interstitial pleurisy*

динамики не отмечалось (рис. 3, 4). Обнаружено присоединение интерстициального компонента по типу «дерева в почках» с явлениями «матового стекла», синдромом двусторонней диссеминации с тенденцией к деструкции легочной ткани и присоединением плеврита. Деструкция *легких, вероятно, была обусловлена наличием бактериальной флоры. Динамика лабораторных данных представлена в таблице.*

На 13-й день (05.09.2018) от начала 1-го курса антибактериальной терапии в связи с клинико-лабораторным прогрессирующим ухудшением по данным КТ ОГК принято решение о смене антибактериальной терапии с применением имипенема по 0,5 г 4 раза в сутки в/в, котримоксазола в дозе 960 мг 2 раза в сутки в/в, метронидазола (по поводу антибиотик-ассоциированной диареи). Учитывая размеры МС (ЭхоКГ от 05.09.2018 без динамики), пациент консультирован кардиохирургом. Заключение: оперативное вмешательство возможно после разрешения пневмонии и стабилизации состояния больного.

Сохранение клинико-лабораторных признаков системного воспаления, рентгенологическое прогрессирование патологии легочной ткани и усугубление дыхательной недостаточности у пациента с предшествующей хронической обструктивной болезнью легких, тромбозом глубоких вен, гематогенной тромбофилией, а также повышенным риском тромбозов при МС требовали исключения тромбоэмболии ветвей легочной артерии и вторичного инфекционного эндокардита на фоне опухоли сердца, сепсиса. Было необходимо исключить также туберкулез легких, интерстициальное заболевание легких, учитывая указание в анамнезе работы асфальтоукладчиком и злокачественное поражение легочной ткани. Проведена чреспищеводная ЭхоКГ, уточнены размеры миксомы (3,1 × 6,8 см); признаков септического поражения клапанного аппарата сердца не выявлено. По данным диагностической бронхоскопии от 07.09.2018 и анализа бронхоальвеолярного лаважа, кислотоустойчивые микобактерии, рост аэробной и анаэробной флоры и атипичные клетки не выявлены; эндоскопическая картина атрофического трахеобронхита. Диаскин-тест от 10.09.2018 отрицательный. Пациент консультирован фтизиатром (11.09.2018): туберкулез легких исключен. Онкомаркеры от 10.09.2018: фрагмент цитокератина (CYFRA 21.1) 19.1, раковый эмбриональный антиген не превышали дискриминационных уровней. Для исключения внелегочной патологии выполнена МСКТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием с захватом нижних отделов грудной клетки, при которой также значимой патологии выявлено не было; отмечено увеличение размеров очагов инфильтрации и появление участков консолидации легочной ткани. По данным МСКТ ОГК (от 17.09.2018) (рис. 5), появилась тенденция к формированию мелких полостей, окруженных участками «матового стекла». Состояние пациента оставалось среднетяжелым со слабой положительной лабораторной динамикой (см. таблицу). Двукратное бактериологическое исследование крови (от 15.09.2018 и 17.09.2018) роста аэробной и анаэробной флоры не выявило. Уровень прокальцитонина – 1,2 нг/мл. Пациент осмотрен онкологом (18.09.2018): данных, подтверждающих наличие онкологического процесса в легких, не получено.

Рис. 5. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 17.09.2018. По сравнению с компьютерной томографией от 05.09.2018: отрицательная динамика. В 3-м сегменте правого легкого обнаружен субплевральный участок консолидации с мелкими полостями; в средней доле правого легкого – участок консолидации 21 мм с воздушными просветами бронхов. По всем легочным полям увеличилось количество очагов разного размера, окруженных участками «матового стекла» (больше справа). В средостении – увеличенные до 15 мм лимфатические узлы. Признаки двустороннего междолевого плеврита*

Fig. 5. *Multispiral computed tomography of the chest organs from 17.09.2018. Compared to computed tomography from 05.09.2018: negative dynamics. In the 3rd segment of the right lung, a subpleural area of consolidation with small cavities was found; in the middle lobe of the right lung, a 21 mm area of consolidation with air lumen of the bronchi was found. In all lung fields, the number of foci of different sizes, surrounded by areas of "frosted glass" (more on the right), increased. In the mediastinum-enlarged to 15 mm lymph nodes. Signs of bilateral interstitial pleurisy*

Таким образом, на фоне многоэтапной антибактериальной терапии имели место торпидное течение патологии легких с синдромом двусторонней диссеминации и «матового стекла» преимущественно в базальных отделах, двусторонняя лимфаденопатия средостения, высокая легочная гипертензия, синдром системной воспалительной реакции при исключении другого генеза заболевания, что укладывалось в концепцию интерстициального поражения легких (альвеолита, бронхиолита), ассоциированного с МС в рамках паранеопластического синдрома. По согласованию с кардиохирургом, повторно консультировавшим пациента, было принято решение о миксомэктомии, несмотря на тяжесть состояния больного. 25.09.2018 г. в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева проведена миксомэктомия. Размеры удаленной опухоли составили 5,9 × 4,2 × 3,5 см (рис. 6). При паталогоанатомическом исследовании выявлено: опухоль имеет гистологическое строение МС, местами папиллярного вида, построена из разнообразных синцитиальных комплексов с очаговыми кровоизлияниями разной давности, фиброзом, очаговыми периваскулярными лимфогистиоцитарными инфильтратами, встречаются единичные формирующиеся тельца Ганди–Гамны.

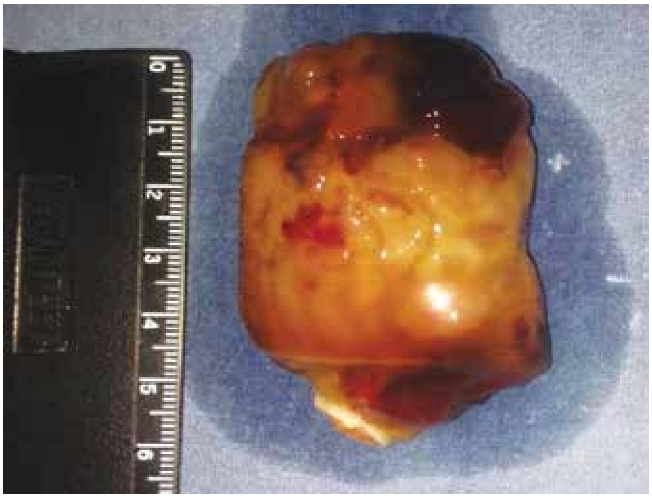


Рис. 6. *Макропрепарат миксомы левого предсердия оперированного пациента В.*

Fig. 6. *Macropreparation of the left atrial myxoma of the operated patient B.*

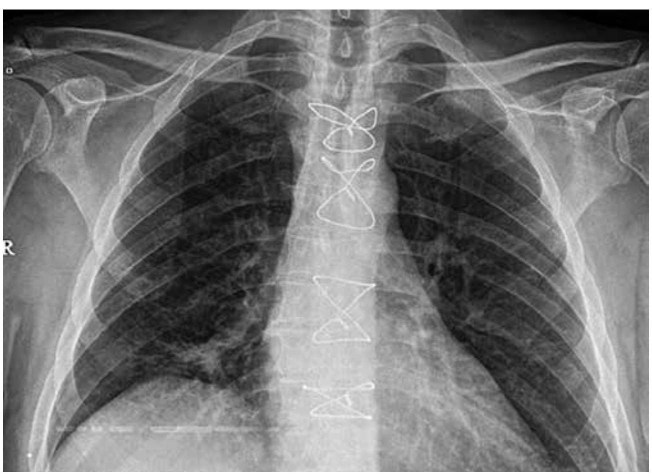


Рис. 7. *Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В через 10 дней после операции (04.10.2018)*

Fig. 7. *The roentgenogram of organs of a thorax of the patient B after 10 days after surgery (04.10.2018)*

Послеоперационный период протекал без осложнений. Регрессировала одышка, нормализовались температура тела, переносимость физических нагрузок, лабораторные показатели. По данным ЭхоКГ (от 03.10.2018) размеры полостей сердца и внутрисердечная гемодинамика – в пределах нормы, фракция выброса – 60 %, СДЛА – 45 мм рт. ст. На 10-й день после операции выполнены рентгенография ОГК: легкие расправлены, без очагово-инфильтративных изменений, парез правого купола диафрагмы (рис. 7). Кардиоторакальный индекс – 52 %. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 1,2 года (в декабре 2019 г.) состояние пациента удовлетворительное, работоспособность восстановлена (работает охранником на предприятии), масса тела стабильная. За прошедший период кардиальная симптоматика и лихорадка не рецидивировали, одышка сохраняется при выраженной нагрузке (сатурация – 98 %), периодически беспокоит подъем артериального давления до 170/95 мм рт. ст. Образование под кожей передней грудной стенки приобрело плотную консистенцию; оно безболезненное, несколько смещается при пальпации, его контуры и размеры те же. В легких в зоне проекции нижней доли правого легкого на небольшом участке аускультативно выслушиваются «целлофановые хрипы». По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, значимых нарушений не выявлено. ЭхоКГ от 02.12.2019: данных, говорящих о рецидиве образования и легочной гипертензии, нет (СДЛА – 27 мм рт. ст.). Рентгенография ОГК от 02.12.2019 (рис. 8): без признаков поражения, кардиоторакальный индекс – 46 %. Главными задачами пациента на сегодняшний день являются контроль артериального давления и динамическое наблюдение.

Рис. 8. *Рентгенограмма органов грудной клетки пациента через 1,2 года после операции (02.12.2019). Легочные поля без инфильтративных изменений. Корни легких расширены, легочный рисунок усилен. Тень сердца в поперечнике не расширена. Кардиоторакальный индекс – 46 %. Рентгенологическая тень от стальной проволоки после торакотомии*

Fig. 8. *The roentgenogram of organs of a thorax of the patient after 1.2 years after surgery (02.12.2019). The lung fields without infiltrative changes. The roots of the lungs are expanded, the pulmonary pattern is strengthened. The shadow of the heart is not expanded across. The cardiothoracic index is 46 %. X-ray shadow from steel wire after thoracotomy*

Обсуждение

Проблема опухолей сердца и, в частности миксом, по-прежнему остается в центре внимания многих исследователей в связи с многообразием клинической картины и нередко несвоевременной диагностикой, несмотря на доступность ЭхоКГ-исследования в амбулаторном звене [2]. Многоликость клинической картины при МС объясняется существованием множества сердечных и внесердечных проявлений. К кардиальным синдромам относятся клинические проявления стеноза митрального (симптомы хронической и острой левожелудочковой недостаточности) и трикуспидального клапанов (симптомы хронической и острой правожелудочковой недостаточности), в том числе стенокардия вследствие «коронарного обкрадывания», связанного с васкуляризацией миксомы, а также легочная гипертензия.

Приступы кашля у данного пациента, сопровождавшиеся резким повышением внутригрудного давления и прогрессирующей динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка объемным образованием, приводили к резкому снижению систолического выброса и перфузии головного мозга (с высоким риском ишемического повреждения) – быстронарастающим и разрешающимся эпизодам угнетения сознания.

Данные эпизоды, а также высокий риск кардиоэмболических и геморрагических осложнений, нередко присущих этой категории больных [11], особенно нашему пациенту – носителю генов наследственной тромбофилии, представляли реальную угрозу жизни. Высокая легочная гипертензия, значимая обтурация левого атриовентрикулярного отверстия послужили основанием для проведения оперативного вмешательства в срочном порядке, несмотря на поражение легких.

Из внесердечных, или конституциональных/системных синдромов (именуемых «синдромом миксомы»), крайне редко встречаются такие лабораторные синдромы, как повышение уровня иммуноглобулина, присутствие антиядерных антител и ревматоидного фактора [12], из клинических – фиброзирующий альвеолит [11].

Данные последних исследований, основанных на изучении образцов ткани миксомы и парамиксомных тканей методом вестерн-блоттинга, демонстрируют в вышеуказанных тканях повышенное содержание специфических онкогенных белков (онкогена *c-MYC*, фактора транскрипции p53, метастатического белка виментина и ракового метаболического маркера *HIF-1α*), характерных для различных злокачественных опухолей (в том числе рака молочной железы) и «сближает» МС со злокачественными опухолями сердца (миксоидными имитаторами) [8]. Кроме того, показана прямая корреляция между развитием МС и повышенным содержанием интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови (клетки миксомы сами продуцируют ИЛ-6). Этим цитокинам отводится ведущая роль в этиопатогенезе синдрома системного воспаления, повышения СОЭ и СРБ и других внекардиальных синдромов [13, 14]. Определение уровня ИЛ-6 в настоящее время является не только диагностическим маркером активности МС, но и ценным показателем в послеоперационном мониторинге опухоли [15]. Как было показано, эти же цитокины участвуют в формировании легочной гипертензии при МС, инициируя повреждение сосудов легких и фиброз. Более того, концентрация ИЛ-6 является прогностическим фактором для поражений органов, особенно легких [16]. По наблюдениям удаление опухоли из левого предсердия чаще всего приводит к ослаблению симптомов легочной гипертензии (что и наблюдалось у нашего пациента), в то время как удаление опухоли, локализованной в правом предсердии, не обязательно вызывает регресс легочной гипертензии.

Уровень ИЛ-6 у данного пациента не определялся, но значительно повышенные показатели СРБ свидетельствовали об активном воспалительном процессе с быстрой нормализацией в послеоперационном периоде (см. таблицу).

Несмотря на то что морфологическое исследование легочной ткани и измерение диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DLCO) не проводились, было сделано предположение об интерстициальном поражении легочной ткани в сочетании с бактериальным поражением. Об интерстициальном поражении легких говорили КТ-признаки двустороннего пневмонита и альвеолита (преимущественно в базальных отделах), двусторонняя лимфаденопатия средостения. О бактериальной пневмонии свидетельствовало появление деструкции легочной ткани (МСКТ от 30.08.2018), разрешившейся на фоне смены антибактериальной терапии (подтверждено данными МСКТ ОГК от 05.09.2018). Патологические изменения легочной ткани (включая легочную гипертензию) претерпели полное обратное развитие в течение 2 нед после удаления МС со стойким эффектом.

Заключение

Случай гигантской миксомы левого предсердия у мужчины среднего возраста иллюстрирует редкий вариант легочной маски МС. Инфекционная причина обусловливала яркую симптоматику легочной патологии в начальный период госпитализации, однако дальнейшее прогрессирование наиболее вероятно объяснялось активным интерстициальным воспалением и поддерживалось иммунологической активностью опухоли сердца. Тяжелое течение поражения легких было причиной отсрочки операции. После миксомэктомии в течение 2 нед произошло полное разрешение легочной патологии, что подтвердило диагностическую концепцию паранеопластического синдрома в виде легочных интерстициального поражения и гипертензии, ассоциированных с МС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ильинский И.М., Луговский М.К., Иванов А.С. и др. Морфологическая характеристика миксом сердца: 25-летний опыт операций в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шувалова. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2017;19(2):104–13. [Il’insky I.M., Lugovsky M.K., Ivanov A.S. et al. Morphological characteristics of the heart mix: 25 years of experience in operations at the V. I. Shuvalov Federal Research Center for transplantology and artificial organs. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Bulletin of Transplantology and artificial organs 2017;19(2):104–13. (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-104-113.
2. Мирончик Е.В., Пырочкин В.М. Опухоли сердца. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2017;(1):87–92. [Mironchik E.V., Pyrochkin V. M. Tumors of the heart. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno state medical University 2017;(1):87–92. (In Russ.)].
3. Sheppard M.N., Mohiaddin R. Tumors of the heart. Future Cardiol 2010:6(2); 181–93. DOI: 10.2217/fca.09.62.
4. Абдуева Ф.М., Гарбар М.О., Усань Н.Ю. и др. Миксома сердца: обзор литературы и клинические случаи. Украинский кардиологический журнал 2013;(1):118–25. [Abdueva F.M., Garbar M.O., Usan’ N.Yu. et al. Myxoma of the heart: literature review and clinical cases. Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal = Ukrainian journal of cardiology 2013;(1):118–25. (In Russ.)].
5. Carney J.A., Gordon H., Carpenenter P.C. et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine (Baltimore) 1985;64(4):270–83. DOI: 10.1097/00005792-198507000-00007.
6. Malchoff C.D. Carney complex — clarity and complexity. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):4010–2. DOI: 10.1210/jcem.85.11.7061.
7. Li Y., Pan Z., Ji Y. et al. Herpes simplex virus type 1 infection associated with atrial myxoma. Am J Pathol 2003;163(6):2407–12. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63595-X
8. Pacheco-Velázquez S.C., Gallardo-Pérez J.C., Díaz D. et al. Heart myxoma develops oncogenic and metastatic phenotype. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(5):1283–95. DOI: 10.1007/s00432-019-02897-0 PMID: 30900156
9. Attum A.A., Johnson G.S., Masri Z. et al. Malignant clinical behavior of cardiac myxomas and “myxoid imitators”. Ann Thorac Surg 1987;44(2):217–22. DOI:10.1016/s0003-4975(10)62052-8.
10. Park I.W., Kim Y.G., Ro S. et al. Paraneoplastic demyelinating polyneuropathy associated with cardiac myxoma. Muscle Nerve 2020;61(1):E3-E5. DOI: 10.1002/mus.26728.
11. Оганов Р.Г. Болезни сердца: Руководство для врачей. М., 2006. [Oganov R.G. Heart diseases: A guide for doctors. Moscow, 2006. (In Russ.)].
12. Peregud-Pogorzelska M., Lewandowski M., Trzcińska-Butkiewicz B. et al. Right atrial myxoma: a potential accelerator of pulmonary hypertension in the course of systemic sclerosis. The role of interleukin-6. Postepy Dermatol Alergol 2019;36(3):354–7. DOI: 10.5114/ada.2018.79439.
13. Mendoza C.E., Rosado M.F., Pacheco P. Interleukin-6 production and recurrent cardiac myxoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(2):395–6. DOI: 10.1067/mtc.2001.109704.
14. Mendoza C.E., Rosado M.F., Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence. Tex Heart Inst J 2001;28(1):3–7. PMID: 11330738.
15. Byrd W.E, Matthews O.P., Hunt R.E. Left atrial myxoma presenting as a systemic vasculitis. Arthritis Rheum 1980;23(2): 240–3. DOI: 10.1002/art.1780230216.
16. Abdel-Magied R.A., Kamel S.R., Said A.F. et al. Serum interleukin-6 in systemic sclerosis and its correlation with disease parameters and cardiopulmonary involvement. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2016;33(4):321–30.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.В. Новикова / A.V. Novikova: https://orcid.org / 0000-0002-8104-9791
Н. Г. Правдюк / N. G. Pravdyuk: https://orcid.org / 0000-0002-9710-699X
Н. А. Шостак / N. A. Shostak: https://orcid.org / 0000-0003-4669-1006
Д.П. Котова / D.P. Kotova: https://orcid.org/0000-0003-1071-0877
Д.В. Абельдяев / D.V. Abeldyaev: https://orcid.org / 0000-0002-4074-1300
Н. В. Галимова / N.V. Galimova: https://orcid.org/0000-0002-9836-5686
Г.Г. Алексанян / G.G. Aleksanyan: https://orcid.org/0000-0002-3385-1624

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 work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент В. подписал информированное согласие на публикацию данных медицинской документации.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patient B. gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.05.2020. **Принята к публикации:** 16.08.2020.
Article submitted: 24.05.2020. **Accepted for publication:** 16.08.2020.

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: В ФОКУСЕ ПЕРИНДОПРИЛ

И.Т. Муркамилов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева; Кыргызстан, 720020 Бишкек, ул. Ахунбаева, 92;
ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет»; Кыргызстан, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: *Илхом Торобекович Муркамилов murkamilov.i@mail.ru*

В развитии ренокардиального взаимоотношения при хронической болезни почек важную роль отводят активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как основного компонента в прогрессировании и развитии сердечно-сосудистых осложнений. Представленный обзор посвящен анализу современных научных данных о влиянии высокой активности РААС при хронической болезни почек (ХБП) на течение и прогноз сердечно-сосудистых осложнений, а также протективные возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности периндоприла. Обобщены результаты научных исследований по изучению роли РААС в прогрессировании ХБП. Представлены данные о ХБП как факторе риска сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Акцентировано внимание на возможностях продления додиализного периода ХБП при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Подчеркнута роль периндоприла как липофильного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с высоким сродством к тканевой РААС в снижении сердечно-сосудистого и церебрального риска при ХБП.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск, церебральный риск, сосудистый возраст, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, церебральный инсульт, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, профилактика*

Для цитирования: *Муркамилов И.Т. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в снижении сердечно-сосудистых и церебральных осложнений при хронической болезни почек: в фокусе периндоприл. Клиницист 2020;(3–4)-K601.*

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K601

ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN REDUCING CARDIOVASCULAR AND CEREBRAL COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: FOCUS PERINDOPRIL

I.T. Murkamilov[1, 2]

[1]Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; 92 Akhunbaev St., Bishkek 720020, Kyrgyzstan;
[2]Kyrgyz Russian Slavic University; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyzstan

In the development of renocardial relationships in chronic kidney disease, an important role is given to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), as the main component of the progression and development of cardiovascular complications. The presented review is devoted to the analysis of modern scientific data on the effect of high RAAS activity in chronic kidney disease on the course and prognosis of cardiovascular complications, as well as the protective capabilities of angiotensin-converting enzyme inhibitors, in particular perindopril. The results of scientific research on the role of the RAAS in the progression of chronic kidney disease are summarized. Data on chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular and cerebral complications are presented. Attention is focused on the possibilities of prolonging the pre-dialysis period of chronic kidney disease when using angiotensin-converting enzyme inhibitors. The role of perindopril as a lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor with a high affinity for tissue RAAS was emphasized in reducing cardiovascular and cerebral risk in chronic kidney disease.

Key words: *chronic kidney disease, cardiovascular and cerebral risk, vascular age, arterial hypertension, cardiovascular disease, cerebral stroke, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril, prevention*

For citation: *Murkamilov I.T. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in reducing cardiovascular and cerebral complications in chronic kidney disease: focus perindopril. Klinitsist = The Clinician 2020;14(3–4)-K601. (In Russ.).*

Введение

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в почках расположен в эндотелии сосудов, в проксимальных и дистальных канальцах [1]. Внутрипочечный АПФ вовлечен в синтез ангиотензина (АТ) II не только из циркулирующего АТ I, но также из тканевого АТ I [2]. Кроме того, АТ I в перитубулярных капиллярах непосредственно превращается в АТ II и вызывает сужение афферентных артериол, что приводит к уменьшению в нефроне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличению реабсорбции. Ведущее эффекторное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) АТ II регулирует транспорт натрия с помощью эпителиоцитов кишечника и почек [3]. Следует отметить также, что локально продуцированный АТ II вызывает воспаление, пролиферацию клеток, митоз, апоптоз, миграцию и дифференцирование клеток, регулирует генную экспрессию биоактивных веществ и активирует множественные внутриклеточные сигнальные пути, многие из которых способствуют повреждению органов и тканей [4]. В развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) огромную роль играет также гиперактивация локальной РААС [5]. Так, АТ II, стимулируя АТ1-рецепторы, модулирует тонус приносящих и выносящих артериол клубочка, что способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне [6]. Помимо этого, АТ II играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков, индуцируя синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, а также активирует трансформирующий фактор роста β [7, 8]. Следует также подчеркнуть, что АТ II индуцирует синтез остеопонтина, способствуя развитию тубулоинтерстициального фиброза, пролиферации мезангия и фиброзированию клубочков [9, 3]. АТ II также способен вызывать и усиливать протеинурию, что связано с сокращением клубочков и увеличением размеров гломерулярных пор. Кроме того, АТ II поддерживает оксидативный стресс, который служит общим патологическим механизмом прогрессирования ХБП [10, 11]. Что же касается системного эффекта РААС, надо отметить, что при ускоренном нарастании ригидности аорты, характерном для пациентов с ХБП и артериальной гипертензией (АГ), происходит повышение центрального аортального давления за счет более раннего возникновения отраженной волны, что проявляется ростом индекса площади гипертонии и укорочением времени возврата [12].

РААС играет важную роль в прогрессировании ХБП и является отправной точкой для разработки эффективной современной ренопротективной терапии, основанной на фармакологической блокаде РААС с помощью иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II [13].

Цель исследования – анализ современных научных данных о влиянии высокой активности РААС при ХБП на течение и прогноз сердечно-сосудистых осложнений, а также роли ингибитора АПФ (иАПФ), в частности периндоприла, для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.

Хроническая болезнь почек как фактор риска сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний

ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца по риску кардиоваскулярных осложнений [10]. По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска ССЗ и смерти независимо от других факторов риска [10]. Было выявлено, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64 % выше, чем у лиц с сохранной функцией [14]. Учет степени сердечно-сосудистого риска с оценкой сосудистого возраста позволяет более точно оценить прогноз и выработать индивидуальную тактику профилактики и лечения при ХБП [10].

Одним из серьезных факторов ССЗ при ХБП служит структурно-функциональное изменение сосудов [10]. Следует подчеркнуть, что к факторам, приводящим к повышению жесткости артерий, помимо ХБП, относятся возраст, ожирение, АГ, сахарный диабет [10]. Накопилось достаточно данных о роли повышения жесткости сосудов как важного независимого предиктора сердечно-сосудистых событий [15]. Установлено, что при ХБП преждевременное старение сосудов возникает в результате взаимного влияния иммунных и неиммунных факторов на эндотелий [10]. В частности, качественно изменяется коллаген и эластин, растет количество ковалентных волокон коллагена, эластиновые фибриллы деформируются с последующей кальцификацией, что делает сосудистую стенку более ригидной [15]. Жесткость сосудов определяется способностью артериальной стенки сопротивляться воздействию потока крови [16]. Сосудистая жесткость зависит от соотношения структурных белков эластина и коллагена, а также тонуса гладкомышечных клеток, входящих в состав средней оболочки. Стенка аорты и ее крупные ветви содержат преимущественно эластин [15]. Такие сосуды относят к эластическому типу. В периферических артериях преобладающими компонентами являются гладкомышечные клетки и коллаген, который при растяжении оказывает больше сопротивления, чем эластин [16]. В клинической практике «сосудистый возраст» определяется неинвазивно: путем измерения скорости распространения пульсовой волны, центрального аортального давления, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии [17]. Стоит отметить, что указанные параметры рассматриваются как «тканевые биомаркеры» поражения сосудов, по мнению исследователей, они могут быть более чувствительными, чем «циркулирующие биомаркеры» (например, С-реактивный белок, гипергликемия, дислипидемия), и показывают лучшие дополнительные результаты прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с традиционными факторами риска [18]. Ряд исследований, проведенных нами ранее, был предпринят с целью уточнения представления об оценке сосудистой жесткости и возможности снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП [19, 20]. Установлено, что «возраст» сосудистой системы и ее жесткость представляет собой маркер кумулятивного воздействия факторов риска и общего интегрального показателя развития ССЗ в общей популяции [17]. Изучение влияния иАПФ на центральную гемодинамику и сосудистый возраст у пациентов с ХБП и АГ представляют особый интерес ввиду сочетания метаболических и гемодинамических нарушений, преждевременного прогрессирования артериальной ригидности и, следовательно, повышенного риска сердечно-сосудистых исходов.

Продление додиализного периода хронической болезни почек: акцент на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

При назначении иАПФ, помимо гипотензивного эффекта, важное значение имеют их органопротекторные свойства, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, а именно, начиная с 3–4-й недели от начала приема лекарственных средств [21]. Эти эффекты позволяют снизить опасность развития церебрального инсульта, инфаркта миокарда, замедлить развитие АГ, хронической сердечной недостаточности и почечной недостаточности, иными словами, улучшают прогноз у пациентов с различными ССЗ [22, 23]. Замедление фиброза, подавление синтеза коллагена, пролиферации гладкомышечных клеток и активации провоспалительных клеток за счет использования иАПФ улучшают функцию эндотелия [24–26]. В результате многолетних наблюдений над большими группами пациентов было установлено, что применение иАПФ замедляет прогрессирование ХБП и отдаляет срок начала гемодиализа примерно на 3–4 года [27]. Следовательно, блокада РААС является главным подходом к лечению широкого спектра заболеваний, включая не только АГ, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, но и ХБП [28].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ. С одной стороны, это приводит к уменьшению образования АТ II – основного эффектора РААС, а с другой – уменьшает деградацию брадикинина, калликреина и субстанции P. Это обусловливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек [29]. Примечательно, что иАПФ оказывают благоприятный эффект на почки, так как расширяют преимущественно эфферентные артериолы и меньше влияют на афферентные [29]. Таким образом, снижается внутриклубочковое давление, увеличивается почечный плазмоток с незначительным изменением СКФ [30], уменьшается протеинурия, а периндоприл и эналаприл более активно приостанавливают переход раннего клинического маркера поражения почек – альбуминурии в протеинурию [31]. Здесь будет уместно отметить, что, несмотря на уменьшение сосудистого сопротивления в клубочках, СКФ остается неизмененной или увеличивается вместе с фильтрационной фракцией, так как компенсируется увеличением почечного кровотока в связи с уменьшением почечного сосудистого сопротивления [32, 33]. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается СКФ [34]. Снижение внутриклубочковой гипертензии как основной механизм нефропротективного эффекта данных препаратов является существенным для всех ренопаренхиматозных заболеваний [35, 36]. Кроме того, в нефропротективном действии иАПФ нельзя не учитывать и восстановление баланса эндотелиальных вазопрессорных и вазодилатирующих факторов (эндотелина-1 и оксида азота) [37]. В результате улучшения почечной гемодинамики возрастает натрийурез, диурез, уменьшается выработка альдостерона, что приводит к замедлению прогрессирования нефропатии [38]. Как отмечено, нефропротективные эффекты иАПФ связывают с их способностью снижать системное и клубочковое давление, подавлять гипертрофические (гиперпластические) процессы в клубочках почек, уменьшать проницаемость клубочковых капилляров для белков, тормозить накопление внеклеточного матрикса в клубочках почек, что уменьшает воспалительную реакцию и в конечном итоге подавляет тяжесть нефросклероза [37].

Роль периндоприла в снижении сердечно-сосудистого и церебрального риска при хронической болезни почек

Сегодня иАПФ являются «золотым стандартом» вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений путем подавления активности РААС [39]. Сведения о том, что иАПФ способствуют снижению частоты миокардиальных ишемических событий, продемонстрированные в исследованиях SAVE (Survival And Ventricular Enlargement) и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) в начале 1990-х годов, послужили основанием для широкого применения их в клинической практике [40, 41].

Ингибиторы АПФ представляют собой однородную группу препаратов, но у них есть химические и фармакологические различия, самые важные из которых касаются аффинности к тканевому и циркулирующему

АПФ. Тем не менее к иАПФ, содержащим карбоксильную группу, относятся только периндоприл и рамиприл. У практического врача существует проблема выбора иАПФ. Несомненно, что алгоритм выбора иАПФ должен быть максимально объективным и учитывать следующие характеристики препаратов: безопасность, эффективность, доказательная база и стоимость.

Особое место среди иАПФ в лечении пациентов с ХБП за счет особенностей фармакодинамических и фармакокинетических эффектов занимает периндоприл. В хорошо известном исследовании EUROPA (The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) показано, что отличия иАПФ друг от друга могут объясняться степенью сродства (липофильности) препаратов, а также различным влиянием на брадикинин [42]. Периндоприл является липофильным иАПФ длительного действия [43], что объясняет его высокую органопротективность.

На сегодняшний день среди иАПФ периндоприл – один из самых эффективных и безопасных в клинической практике [44]. Основной путь выведения периндоприла (периндоприлата) – почечная экскреция [45]. При приеме периндоприла почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как СКФ не меняется [21]. Периндоприл при длительном приеме не накапливается в организме, но удаляется при гемодиализе и перитонеальном диализе [46].

Периндоприл характеризуется самой высокой среди иАПФ селективностью связывания с брадикинином и существенно снижает апоптоз эндотелиальных клеток [21]. Брадикинин увеличивает экспрессию NO-синтетазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена, усиливает фибринолиз, уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам AT II, реализуемым через AT1-рецепторы [47, 48]. Эффекты иАПФ в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых событий отмечены в исследовании BPLTCC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (2003) [49]. В более ранних исследованиях у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии показано, что в результате 6-месячной терапии периндоприлом показатели почечной гемодинамики, такие как эффективный почечный плазмоток и кровоток, улучшились, а почечное сосудистое сопротивление снизилось. По мнению авторов, указанные сдвиги свидетельствуют об улучшении почечной гемодинамики выделительной функции почек под влиянием терапии периндоприлом [50]. Одним из возможных механизмов благоприятного действия периндоприла может быть влияние на сосудистый эндотелий, нарушение функционального состояния которого отмечается у пациентов с ишемической болезнью сердца, что продемонстрировано в исследовании PERFECT (The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) [51]. Тканевое сродство иАПФ связано с липофильностью, которая определяет величину их проникновения в эндотелиальную и адвентициальную ткань, а также в атеросклеротические бляшки [21]. Именно специфическое ингибирование тканевого АПФ увеличивает антиатеросклеротическое действие иАПФ.

В исследовании PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) изучали влияние комбинации периндоприла и индапамида на риск повторного церебрального инсульта у больных с цереброваскулярной болезнью в анамнезе [52]. Эта работа представляла большой интерес не только фактическими конечными результатами, она стала своего рода методическим эталоном, на который ориентировались в последующих исследованиях [13]. В этом первом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при помощи двойного слепого метода оценивалась способность иАПФ периндоприла предотвращать развитие повторного церебрального инсульта у пациентов как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением. При этом выбор периндоприла основывался на его фармакодинамических свойствах [43]. В частности, при приеме 1 раз в день в дозе 4 мг он снижал артериальное давление на протяжении 24 ч с отношением остаточного эффекта к максимальному в пределах от 87 до 100 %; периндоприл уменьшал риск развития гипотонии после приема первой дозы, не снижал мозговой кровоток у лиц с острым ишемическим инсультом и обладал церебропротективным действием, нормализуя как функциональные, так и структурные изменения в крупных и мелких артериях. Таким образом, по данным этого исследования, препарат периндоприл был рекомендован для вторичной профилактики церебрального инсульта [53, 43].

В недавно проведенном исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение показателей жесткости сосудистой стенки различных отделов сосудистого русла – аорты, крупных и периферических артерий – на фоне терапии комбинацией периндоприла с индапамидом [53]. По мнению исследователей, целесообразно использовать данную комбинацию для обеспечения максимального вазопротективного эффекта [53]. Нефро- и церебропротективные эффекты периндоприла были подтверждены в исследовании И.В. Логачевой и соавт. (2009), в котором на фоне 12-месячной антигипертензивной терапии (периндоприл/индапамид) уменьшилась выраженность гипертонической нефропатии и энцефалопатии, отмечено восстановление цереброваскулярной реактивности [54]. Длительная терапия фиксированной комбинацией периндоприла/индапамида у больных с АГ I–II степени, помимо обеспечения целевого уровня артериального давления, способствует обратному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и оказывает вазо- и органопротективный эффекты [52].

В исследовании PROGRESS выявлена эффективность комбинации периндоприла и индапамида в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий на 30 % и инсульта на 35 % среди пациентов с ХБП, а эффективность лечения была в 1,7 раза выше для пациентов с ХБП по сравнению с больными без ХБП [43, 52, 55]. Стоит отметить, что в подгруппе пациентов, имевших ХБП С3–С5 градации, на фоне активной терапии периндоприлом и индапамидом риск развития сердечно-сосудистых событий был в 2 раза больше, чем у пациентов, исходно не имевших ХБП [56]. Подытоживая представленные данные, следует отметить, что терапия пациентов с ХБП, основанная на периндоприле, не только снижала риск повторных кардиоваскулярных событий, но и приводила к значимому снижению маркеров воспаления [52]. Кроме того, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида экономически более выгодна по показателю «затраты–эффективность» в увеличении СКФ на 1 мл/ч и снижении протеинурии на 1 мг/л [57].

Заключение

Таким образом, высокая активность РААС при ХБП способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений. Ее блокирование с использованием иАПФ позволяет повысить эффективность органопротекции. Липофильный иАПФ периндоприл с высоким сродством к тканевой РААС имеет доказательную базу по влиянию на основные конечные точки за счет устойчивого антигипертензивного и органопротективного действия по отношению к органам-мишеням (головной мозг, сердце, почки, сосуды).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schalekamp M.A., Danser A.H. Angiotensin II production and distribution in the kidney-II. Model-based analysis of experimental data. Kidney Int 2006;69(9):1553–7. DOI: doi.org/10.1038/sj.ki.5000305.
2. Bruneval P., Hinglais N., Alhenc-Gelas F. et al. Angiotensin I converting enzyme in human intestine and kidney. Histochemistry 1986;85(1):73–80. DOI: 10.1007/BF00508656.
3. Burns K.D., Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. Curr Hypertens Rep 2003;5(2):165–71. DOI: 10.1007/s11906-003-0074-1.
4. Турахия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х. и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. Нефрология 2019;23(2):18–40. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40. [Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. Nephrology(Saint-Petersburg) 2019;23(2):18–40. (In Russ.)].
5. Satou R., Penrose H., Navar L.G. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. Curr Hypertens Rep 2018;20(12):100. DOI: 10.1007/s11906-018-0900-0.
6. Siragy H.M., Carey R.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. Am J Nephrol 2010;31(6):541–50. DOI: 10.1159/000313363.
7. Мухин Н.А., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. и др. Уровень морфогенетического белка – фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек. Терапевтический архив 2016;4(88):41–5. DOI: 10.17116/terarkh201688441-45. [Mukhin N.A., Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V. et al. The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23(FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease. Therapevticheskiy archiv = Therapeutic archive 2016;4(88):41–5. (In Russ.)].
8. Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Руденко Л.И., Чистяков В.А. Фактор роста фибробластов 23. Физиологическая роль и участие в процессах сосудистой кальцификации при хронической почечной недостаточности. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2014;(2):4–8. [Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Rudenko L.I., Chistyakov V.A. Fibroblast growth factor 23. Physiological role and participation in vascular calcification in chronic renal failure. Zhurnal fundamentalnoi meditsiny i biologii = The journal of fundamental medicine and biology 2014;2:4–8. (In Russ.)].
9. Sie M.P., Yazdanpanah M., Mattace-Raso F.U. et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and arterial stiffness. The Rotterdam Study. Clin Exp Hypertens 2009;31(5):389–99. DOI: 10.1080/10641960802668706.
10. Моисеев В.С., Мухин Н.А. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая нефрология 2014;(2):4–29. [Moiseev V.C., Mukhin N.A. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Klinicheskaia nefrologiia = Clinical nephrology 2014;2:4–29. (In Russ.)].
11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl.) 2013;3(3):259–305.
12. Goupil R., Lamarre-Cliche M., Vallée M. The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association vs Hypertension Canada high blood pressure guidelines and potential implications. Can J Cardiol 2018;34(5): 665–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.01.011.
13. Гапон Л.И. Артериальная гипертония и почечная недостаточность: применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Артериальная гипертензия 2010;16(5): 457–63. [Gapon L.I. Angiotensin converting enzymeinhibitor Perindopril in arterial hypertension andrenal failure. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2010;16(5):457–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2010--5-.
14. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
15. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Синкевич Д.А. Жесткость сосудистой стенки: клинико-патогенетические взаимосвязи с поражением сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертонии. Бюллетень ВСНЦ СО

РАМН.2006;2(48):192–8. [Protasov K.V., Dzizinsky A.A., Sinkevich D.A. Aortic rigidity: Clinical and pathogenetic interrelations with myocardial affection in patients with isolated systolic and systolic diastolic arterial hypertension. Biulleten VSNTS SO RAMN = Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian medical Academy of Sciences 2006;2(48):192–8. (In Russ.)].

16. Koens M.J., Krasznai A.G., Hanssen A.E. et al. Vascular replacement using a layered elastin-collagen vascular graft in a porcine model: one week patency versus one month occlusion. Organogenesis 2015;11(3):105–21. DOI: 10.1080/15476278.2015.1038448.
17. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(5):74–82. [Drapkina O.M., Mandzhieva B.A. A vessel age. Mechanisms of vessel wall ageing. Methods of assessment. Kardiovaskuliarna ia terapiia i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(5):74–82. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-74-82.
18. Синкевич Д.А., Протасов К.В., Дзизинский А.А. Концепция «сосудистого возраста» как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2011;105(6):9–13. [Sinkevich D.A., Protasov K.V., Dzizinsky A.A. The concept of "vascular age" as a new approach to the cardiovascular risk assessment. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) = Siberian medical journal (Irkutsk) 2011;6:9–13.
19. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(6):65–71. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Correlations between parameters of central hemodynamics and cytokine profile in chronic kidney disease in combination with cerebrovascular diseases. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(6): 65–71. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911906165.
20. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А. и др. Стратификация нефро-церебрального и сердечно-сосудистого риска при хронических гломерулонефритах (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины 2018;8(6):418–23. [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Murkamilova Z.A. et al. Stratification of nephrocerebral and cardiovascular risk in chronic glomerulonephritis (literature review). Arkhivie vnutrennei meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine 2018;8(6):418-423. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423.
21. Карпов Ю.А. Периндоприла аргинин: новая соль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента расширяет возможности применения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):64–72. [Karpov Y.A. Perindopril arginine: a new ACE inhibitor salt increases therapeutic potential. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2008;7(6):64–72. (In Russ.)].
22. Драпкина О.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия 2011;17(1):79–82. [Drapkina O.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension 2011;17(1):79–82. (In Russ.)]. DOI:10.18705/1607-419X-201--1-.
23. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019;16(1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. On behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2019;16(1):6–31. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
24. Tropeano A.I., Boutouyrie P., Pannier B. et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensinconverting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension 2006;48(1):80–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c.
25. Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W. et al. Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Investigators. Longterm trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensinconverting enzyme inhibition hemodynamic substudy. Hypertension 2007;49(6):1271–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085738.
26. Mitchell G.F., Izzo J.L., Lacourcire Y. et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. Circulation 2002;105(25):2955–61. DOI: 10.1161/01.CIR.0000020500.77568.3C.
27. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballermann B.J. et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Circulation 2001;104(16):1985–91. DOI: 10.1161/hc4101.096153.
28. Zheng C.M., Wang J.Yi., Chen T.T. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker monotherapy retard deterioration of renal function in Taiwanese chronic kidney disease population. Sci Rep 2019;9(1):2694. DOI: 10.1038/s41598-019-38991-z.
29. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009;5(1):57–62. [Podzolkov V.I., Osadchy K.K. ACE inhibitors in arterial hypertension treatment: focus on lisinopril. Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology 2009;1:57–62. (In Russ.)].
30. Конради А.О. Рациональный выбор ингибитора АПФ с позиций нефропротекции. Артериальная гипертензия 2004;10(4):177–80. [Konradi A.O. Rational choice of an ACE inhibitor, from the standpoint of the renoprotection. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2004;10:177–80. (In Russ.)].
31. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. Здоровье Украины 2008;21(1):18–9. [Ivanov D.D. Microalbuminuria: a look of nephrologist. Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine 2008; 21/1:18–9. (In Russ.)].
32. Nishijama K., Igari T., Nanda S., Ishii M. Long-term effects of delapril on renal function annd urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E2, and thromboxan B2 in hypertensive patients. Am J Hypertens 1991;4(1 Pt 2):52–3. DOI: 10.1093/ajh/4.1.52S.
33. Matsuda H., Hayashi K., Wakino S. et al. Role of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ACE inhibitor-induced renal vasodilation *in vivo*. Hypertension 2004;43(3):603–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000118053.42262.71.
34. Сторжаков Г.И., Томилина Н.А., Шило В.Ю. и др. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2005;6(3(31)):100–4. [Storzhakov G.I., Tomilina N.A., Shilo V.Yu. et al. The congestive heart failure in patients with the chronic renal failure. Serdechnaya nedostatochnost' = Heart failure 2005;3:100–4. (In Russ.)].
35. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертонии. Consilium Medicum 2007;(5):13–9. [Mukhin A.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Microalbuminuria –

an integral marker of cardiorenal relations in arterial hypertension. Consilium Medicum 2007;9(5):13–9. (In Russ.)].
36. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии. Нефрология 2014;18(4):93–100. [Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Cygin A.N., Shilov E.M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment membranous nephropathy. Nefrologiia = Nephrology (Saint-Petersburg) 2014;18(4):93–100. (In Russ.)].
37. Ceconi C., Fox K., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res 2007;73(1):237–46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
38. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139(7):137–47. DOI: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
39. Zhang Y., He D., Zhang W. et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Drugs 2020;80(8):797–811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3.
40. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327(10):669–77. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001.
41. SOLVD Investigators, Yusuf S., Pitt B. et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325(5): 293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
42. Remme W.J., Deckers J.W., Fox K.M. et al. Secondary prevention of coronary disease with ACE inhibition – does blood pressure reduction with perindopril explain the benefits in EUROPA?. Cardiovasc Drugs Ther 2009;23(2):161–70. DOI: 10.1007/s10557-008-6143-6.
43. Perkovic V., Ninomiya T., Arima H. et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. J Am Soc Nephrol 2007;18(10):2766–72. DOI: 10.1681/ASN.2007020256.
44. Qaseem A., Hopkins R.H. Jr., Sweet D.E. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013;159(12):835–47. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
45. Brugts J.J., Ferrari R., Simoons M.L. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease [published correction appears in Expert Rev Cardiovasc Ther 2009 Jun;7(6):722]. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7(4):345–60. DOI: 10.1586/erc.09.2.
46. Alfakih K., Hall A.S. Drug evaluation of perindopril. Expert Opin Pharmacotherapy 2006;7(1):63–71. DOI: 10.1517/14656566.7.1.63.
47. Ceconi C., Francolini G., Olivares A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. Eur J Parmacol 2007;577(1–3):1–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
48. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensinconverting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis in vivo and in vivo studies. Cardovasc Drugs Ther 2007;21(6):423–9. DOI: 10.1007/s10557-007-6068-5.
49. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003;362(9395):1527–35. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3.
50. Сычева Ю.А., Кирсанов А.И. Нарушение функции почек и их коррекция периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью. Нефрология 2003;7(2):62–6. [Sycheva Y.A., Kirsanov A.I. Impairment of the renal function and its correction with perindopril in ischemic heart disease patients with heart failure. Nefrologiia = Nephrology(Saint-Petersburg) 2003;7(2): 62–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2003-7-2-62-66.
51. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. Cardiovasc Drugs Ther 2007;21(4): 269–79. DOI: 10.1007/s10557-007-6041-3.
52. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published correction appears in Lancet 2001 Nov 3;358(9292):1556] [published correction appears in Lancet 2002;359(9323):2120]. Lancet 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
53. Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Малахов М.В., Пироженко А.А. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов. Артериальная гипертензия 2016;22(2):217–26. [Drobotya N.V., Guseinova E.S., Malakhov M.V., Pirozhenko A.A. Comparative effects of antihypertensive therapy modes on the wall rigidity of various blood vessels. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2016;22(2):217–26. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-217-226.
54. Логачева И.В., Иванова И.В., Почепцова Л.В. Оценка вазо- и органопротективных свойств фиксированной комбинации периндоприла/индапамида у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2009;15(3):300–8. [Logacheva I.V., Ivanova I.V., Pocheptsova L.V. Vascular and organoprotective properties of fixed combination of perindopril/indapamid in hypertensive patients. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2009; 15(3):300–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-3-300-308.
55. Heerspink H.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Eur Heart J 2010;31(23):2888–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq139.
56. Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос». Артериальная гипертензия 2018;24(2):237–45. [Seleznev S.V., Yakushin S.S. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study "Chronos". Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2018;24(2):237–45. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245.
57. Шиганов С.В., Баев В.В., Капитонов В.Ф. Сравнительный клинико-экономический анализ применения фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида и «типичной практики» у больных артериальной гипертензией и нарушением функции почек. Артериальная гипертензия 2013;19(5):442–8. [Shiganov S.V., Bayev V.V., Kapitonov V.F. Clinical and economic analysis: fixed combination perindopril arginine/indapamide retard versus "traditional treatment" in hypertensive patients with renal insufficiency. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension 2013;19(5):442–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-442-448.

Конфликт интересов. Автор заявляет, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ORCID автора / ORCID of author
И.Т. Муркамилов / I.T. Murkamilov: https://orcid.org/0000-0001-8513-9279

Статья поступила: 29-07-2019. **Принята к публикации:** 23-07-2020.
Article submitted: 29.02.2020. **Accepted for publication:** 21.03.2020.

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2020 г.

Андропова Оксана Владимировна (Москва)

Гиляров Михаил Юрьевич (Москва)

Демидова Наталья Александровна (Москва)

Жиляев Евгений Валерьевич (Москва)

Иванова Екатерина Сергеевна (Москва)

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)

Карпова Нина Юрьевна (Москва)

Константинова Екатерина Владимировна (Москва)

Кутишенко Наталья Петровна (Москва)

Лерман Ольга Викторовна (Москва)

Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва)

Мясоедова Светлана Евгеньевна (Иваново)

Новикова Диана Сергеевна (Москва)

Самойленко Валерий Вячеславович (Москва)

Филиппов Евгений Владимирович (Рязань)

Шахмарданов Мурад Зияудинович (Москва)

Щекочихин Дмитрий Юрьевич (Москва)

Юсупова Альфия Оскаровна (Москва)

Редакция журнала «Клиницист» сердечно благодарит глубокоуважаемых рецензентов за плодотворную работу, позволившую значительно улучшить качество статей. Надеемся на продолжение сотрудничества.

Желаем успехов, интересных творческих планов.

С уважением,
главный редактор,
заслуженный врач РФ,
проф. Н.А. Шостак

«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОСУДИСТОЙ УРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»

АСУР
АССОЦИАЦИЯ СОСУДИСТЫХ УРОЛОГОВ И РЕПРОДУКТОЛОГОВ

16–17 сентября 2020 г. в Москве в онлайн-формате состоялся IV конгресс Ассоциации сосудистых урологов и репродуктологов (АСУР) «Фундаментальные вопросы сосудистой урологии и репродуктологии

Открыли IV конгресс президент АСУР О.Б. Жуков и председатель Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, заместитель директора по науке и инновационным технологиям ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского», д.м.н., профессор, академик РАН Б.Г. Алекян.

Б.Г. Алекян отметил, что международный формат проведения IV конгресса АСУР свидетельствует о признании высокого уровня профессиональных компетенций ведущих хирургов Ассоциации и ее руководства, выходящем за пределы страны. Насыщенная научная программа, широко охватывающая вопросы сосудистой урологии и репродуктологии, относится к инновационной деятельности современного здравоохранения и может служить достойным примером для проведения подобных мероприятий на цифровой платформе. Это помогает междисциплинарному обсуждению специалистов и развитию лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) с преобразованием их в референсные центры передовых, конкурентоспособных технологий с целью оказания высокотехнологичной, пациенториентированной медицинской помощи. Благодаря проведению АСУР школ хирургического мастерства выросло количество рентгенэндоваскулярных операций в стране. По итогам 2019 г. в России выполнено более 350 тыс. рентгенэндоваскулярных операций, более 8 тыс. – при онкологических заболеваниях. Так, эмболизация артерий предстательной железы по поводу доброкачественной гиперплазии простаты сегодня проводится в 73 ЛПУ и выросла до 5 тыс. операций за истекший год; эмболизация маточных артерий при фибромиоме матки – до 6 тыс. операций в год. В 62 центрах проводится более 800 операций по поводу варикоцеле, при нарушении репродуктивной функции мужчины.

В выступлениях и дискуссиях конгресса приняли участие ведущие зарубежные и отечественные опинион-лидеры в области урологии, андрологии, рентгенэндоваскулярной хирургии, репродуктологии, лучевой визуализации, генетики, эндокринологии, лабораторной диагностики, онкологии и др. Научный комитет конгресса добавил к модераторам панель экспертов, и состоялась живая интерактивная дискуссия с участием аудитории на школах: «Инновации рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения – в клиническую практику урологии и онкологии», «Андрологическая помощь урологическому больному», сессии Российского общества рентгенологов и радиологов – «Hi-Tech-визуализация и топически обоснованные методы оперативного лечения в урологии и интервенционной радиологии», «Междисциплинарная сессия по женскому репродуктивному здоровью и малоинвазивным технологиям», «Генетические аспекты мужского бесплодия», сессии Российской ассоциации репродукции человека – «Репродуктивная андрология», «Эректильная дисфункция и нарушение эякуляции мужчин», сессия Межрегиональной общественной организации детских урологов-андрологов.

В рамках конгресса проведена презентация клинического руководства для широкой аудитории врачей «Стентирование и эмболизация в урологии», рекомендованного к публикации ученым советом факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Также состоялась презентация учебно-методического пособия из Республики Казахстан – «Онкоурология», одним из рецензентов которой был президент АСУР О.Б. Жуков.

В своей заключительной речи О.Б. Жуков сказал, что, проведя 8 школ в ведущих ЛПУ крупных городов России и IV конгресс на центральной площадке Российской академии наук – Центральном доме ученых можно смело утверждать, что выбрано правильное направление научного развития в виде освоения междисциплинарных технологий, где инновационные и малоинвазивные методы отличаются высоким балансом эффективности и низким риском осложнений.

Это позволяет связать воедино компетентное партнерство смежных специалистов для поступательного развития многопрофильных ЛПУ в референсные центры передовых, конкурентоспособных технологий и обеспечить доступность медицинской помощи в регионах и на местах.

В 2021 г. АСУР планирует проведение нескольких мероприятий, в том числе:

- 14–15 мая 2021 г. – ШКОЛА ХИРУРГИЧЕСКОГО МАСТЕРСТВА АСУР «Междисциплинарные вопросы сохранения репродуктивного здоровья»;
- 14–15 октября 2021 г. – V КОНГРЕСС АСУР «От междисциплинарных компетенций к персональной медицине».