

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

ТОМ 10
№ 3

2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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



САРКОПЕНИЯ И ПЕРЕКРЕСТНЫЕ СИНДРОМЫ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**РИСК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ
АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

ДИСЛИПИДЕМИИ И ХРОНИЧЕСКИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РАССЛАИВАЮЩАЯ АНЕВРИЗМА АОРТЫ

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

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

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

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

№ 3^{ТОМ 10}'16

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

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

Выпускающий редактор В.А. Наумкина
Корректор В.Е. Ефремова
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
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@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.

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2016. Том 10.
№ 3. 1–68

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 10 000 экз.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

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

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Мухин Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии факультета послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, директор клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии факультета усовершенствования врачей (Москва, Россия)

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

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

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

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

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Щекотов Владимир Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

№ 3^{VOL. 10}'16

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITORS

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

FOUNDED IN 2006

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

Managing Editor V.A. Naumkina
Proofreader V.E. Efremova
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
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

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

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

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

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2016.
Vol. 10. № 3. 1–68.

© PH "ABV-Press", 2016

Printed at the
Mediacolor LLC

10,000 copies

<http://klinisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Clinical Work of "State research center for preventive medicine of the Ministry of Health of Russia, Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, Governmental Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Head of Department of Family Medicine, Urals State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Rheumatology Department of the Faculty of Post-graduate Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Professor of Department of Endocrinology, Director of Clinic of Endocrinology of University Clinical Hospital № 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Vladimir V. Shechekotov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy № 2, E.A. Vagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц, А.А. Кондрашов

Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике 10

ОБЗОРЫ

А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алёхина, И.С. Ежова, И.В. Золкина, Е.О. Лошкарева

Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂ 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.З. Гайдукова, А.П. Ребров

Риск появления ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориазическим артритом по результатам десятилетнего проспективного наблюдения (исследование ПРОГРЕСС) 26

Е.В. Филиппов, С.С. Якушин, В.С. Петров

Дислипидемии и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование МЕРИДИАН-РО) 32

С.Е. Мясоедова, О.А. Рубцова, Е.Е. Мясоедова

Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите 41

С.В. Селезнев, И.А. Баранова, Е.П. Кривоносова, Н.В. Кувычкина, К.Г. Переверзева, Л.П. Калинина

Диагностика, лечение и оценка прогноза при расслаивающей аневризме аорты в условиях реальной клинической практики. 46

Д.А. Долгополова

Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких 51

Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова, З.Т. Раджапова, С.Ю. Мухтаренко

Гендерные особенности течения острого инфаркта миокарда 58

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, Д.П. Котова, Н.А. Демидова, Д.А. Аничков

Клинический случай формирования хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у пациентки с наследственной тромбофилией 64

CONTENTS

EDITORIAL

N.A. Shostak, A.A. Muradyantz, A.A. Kondrashov

Sarcopenia and overlapping syndromes: their value in clinical practice 10

REVIEWS

A.L. Krasnovskiy, S.P. Grigor'iev, R.M. Alyokhina, I.S. Ezhova, I.V. Zolkina, E.O. Loshkareva

Modern diagnostic and treatment of vitamin B₁₂ deficiency 15

ORIGINAL INVESTIGATIONS

I.Z. Gaidukova, A.P. Rebrov

The risk of coronary artery disease development in patients with ankylosing spondylitis (Bechterew's disease) and psoriatic arthritis: a 10-year prospective follow-up study 26

E.V. Filippov, S.S. Yakushin, V.S. Petrov

Dyslipidemias and their association with chronic non-infectious diseases (MERIDIAN-RO study). 32

S.E. Myasoedova, O.A. Rubtsova, E.E. Myasoedova

Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis 41

S.V. Seleznev, I.A. Baranova, E.P. Krivosova, N.V. Kuvychlina, K.G. Pereverzeva, L.P. Kalinina

Dissecting aortic aneurysm in real-life clinical practice: diagnostics, treatment and prognosis. 46

D.A. Dolgoplova

Predictors of chronic kidney disease development in patients with chronic obstructive pulmonary disease 51

T.M. Murataliev, V.K. Zventsova, Yu.N. Neklyudova, Z.T. Radzhapova, S.Yu. Mukhtarenko

The role of gender features in acute myocardial infarction 58

CASE REPORT

A.A. Klimenko, V.S. Shemenkova, D.P. Kotova, N.A. Demidova, D.A. Anichkov

Chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension development in a patient with hereditary thrombophilia: a case report 64

САРКОПЕНИЯ И ПЕРЕКРЕСТНЫЕ СИНДРОМЫ — ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц, А.А. Кондрашов

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

Контакты: Анаида Арсентьевна Мурадянц elitarsoft@list.ru

Саркопения и перекрестные синдромы, такие как немощность и кахексия, являются важными медико-социальными проблемами ввиду их значительной распространенности и ассоциации с неблагоприятными исходами. В статье рассмотрены вопросы терминологии, классификации и дифференциации саркопении, немощности и кахексии; представлены основные подходы к диагностике, а также различные фенотипы саркопении в виде саркоостеопороза, саркопенического и остеосаркопенического ожирения. Важным достижением в понимании саркопении явилось выделение вторичных форм, ассоциированных с низкой физической активностью, нарушением питания или хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными. Особый интерес вызывает изучение саркопении у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: саркопения, немощность, кахексия, остеопороз, саркоостеопороз, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение, ревматоидный артрит, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, индекс аппендикулярной тощей массы, минеральная плотность кости, миостатин

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14

SARCOPENIA AND OVERLAPPING SYNDROMES: THEIR VALUE IN CLINICAL PRACTICE

N.A. Shostak, A.A. Muradyantz, A.A. Kondrashov

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

Sarcopenia and overlapping syndromes, such as decrepitude and cachexia, are important medical and social problems due to their high prevalence and association with unfavorable outcomes. The article describes some issues of terminology, classification and differentiation of sarcopenia, decrepitude and cachexia, main diagnostic principles as well as different sarcopenia phenotypes (like sarco-osteoporosis sarcopenic and osteosarcopenic obesity). Identification of sarcopenia secondary forms associated with low physical activity, eating disorders or chronic illnesses (including inflammatory ones) was an important achievement for better understanding of the disease. Studying of sarcopenia in people with rheumatoid arthritis is a matter of particular interest.

Key words: sarcopenia, decrepitude, cachexia, osteoporosis, sarco-osteoporosis, sarcopenic obesity, osteosarcopenic obesity, rheumatoid arthritis, dual-energy X-ray absorptiometry, appendicular lean mass index, bone mineral density, myostatin

Введение

«Здоровое старение» (healthy aging) — новая глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения, направленная на снижение заболеваемости и сохранение жизненной активности и благополучия в пожилом возрасте. По прогнозам доля лиц в возрасте 60 лет и старше к 2050 г. увеличится более чем вдвое и достигнет 2 млрд человек [1]. Саркопения признана одним из 5 основных факторов риска заболеваемости и смертности лиц старше 65 лет, однако в широкой клинической практике данный синдром остается недооцененным и редко диагностируемым.

Что такое саркопения и как ее диагностировать

Саркопения — это состояние, проявляющееся генерализованной прогрессирующей потерей скелетной

мышечной массы, мышечной силы и работоспособности, что приводит к немощности, снижению качества жизни и преждевременной смерти [2]. Саркопения наблюдается у 30 % людей в возрасте 60 лет и более чем в 50 % случаев у лиц старше 80 лет [3]. Снижение мышечной массы ассоциировано с низкой минеральной плотностью кости (МПК), высоким риском падений и переломов, а также такими метаболическими нарушениями, как ожирение, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия [4]. Развитие саркопении характеризуется уменьшением количества и объема миофибрилл (преимущественно за счет снижения количества быстрых мышечных волокон II типа), инфильтрацией их жировой (миостеатоз) и соединительной тканью. Саркопения имеет многофакторную природу и напрямую связана с инволютивными и нейродегенеративными



Рис. 1. Методы оценки основных компонентов саркопении (адаптировано из [2])

процессами (снижением регенераторных возможностей сателлитных клеток (стволовых клеток мышечной ткани), снижением числа альфа-мотонейронов спинного мозга, митохондриальной дисфункцией мышечных клеток и т. д.), происходящими при старении [5]. Преобладание катаболических процессов с развитием дисбаланса между синтезом и распадом белков, увеличение выработки воспалительных медиаторов, снижение уровня анаболических гормонов (тестостерон, эстрогены, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, витамин D и др.) обуславливают характерные для пожилого человека изменения композиционного состава тела в виде снижения мышечной и костной массы с повышением жировой массы или без.

Термин «саркопения» не так давно получил свое распространение в медицине. Впервые он был предложен I. H. Rozenberg в 1989 г. исключительно для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры. И только в 2010 г. под эгидой трех сообществ — Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (ESPEN-SIG) и Международной рабочей группы по саркопении (IWGS) — был принят консенсус, определивший, что такое саркопения и как ее диагностировать [2]. Вместе с тем многие вопросы по методам диагностики и пороговым значениям отдельных показателей саркопении, лечебным и превентивным вмешательствам остаются открытыми. Активно обсуждаются вопросы дифференциации саркопении с другими перекрестными синдромами, такими как немощность (хрупкость) и кахексия, их роль и значение в клинической практике.

Диагноз саркопении устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев — низкой мышечной силой и/или нарушением мышечной функции [2]. При наличии всех 3 критериев говорят о тяжелой степени саркопении, только 1 — о пресаркопении. Методы оценки саркопении представлены на рис. 1. Как и при остеопорозе, «золотым стандартом» в количественном определении мышечной массы является двухэнергетическая

рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) с использованием дополнительной программы «Все тело» [6]. Наряду с определением МПК исследуются такие компоненты состава тела (в % и абсолютных значениях), как жировая и безжировая (тощая) масса тела, содержание минерального компонента костной ткани. Саркопению диагностируют на основании подсчета индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ), который определяется по соотношению суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) к росту (m^2). Значения $ИАТМ \leq 7,26 \text{ кг}/m^2$ у мужчин и $\leq 5,45 \text{ кг}/m^2$ у женщин указывают на наличие саркопении [3]. EWGSOP в 2010 г. также был предложен алгоритм диагностики саркопении, в основе которого лежит определение скорости походки, в зависимости от значений которой в дальнейшем проводится динамометрия или ДРА с определением мышечной силы и массы (рис. 2). У лиц моложе 65 лет применение алгоритма возможно при наличии факторов риска.

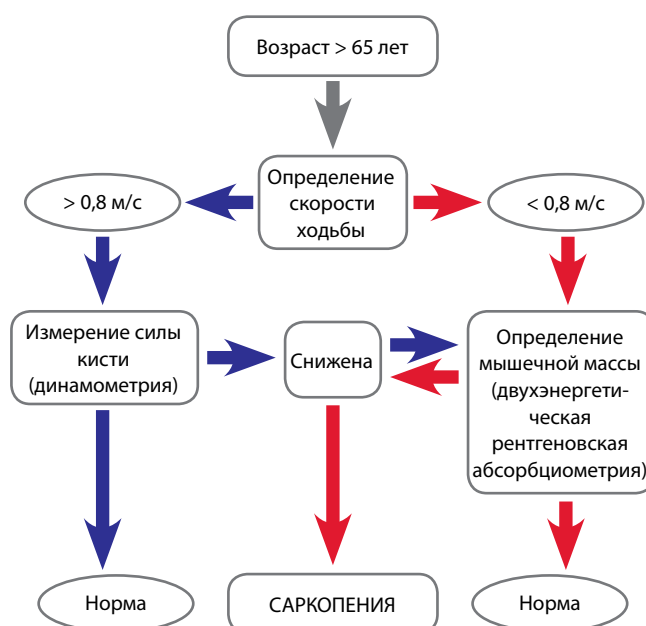


Рис. 2. Алгоритм диагностики саркопении (EWGSOP, 2010)

Перекрестные синдромы

Немощность (хрупкость, старческая астения) — клинический синдром индивидуальной уязвимости (беспомощности), сопровождающийся снижением физической и функциональной активности различных систем, адаптационного и восстановительного резерва. Немощность ассоциируется с полиморбидностью, когнитивными расстройствами, психологической и социальной дезадаптацией, повышенной смертностью [7]. Определяется немощность при наличии не менее 3 из 5 следующих критериев: медленная скорость ходьбы, сниженная сила кистей по данным динамометрии, непреднамеренная потеря веса (не менее чем на 4,5 кг за последний год), низкая физическая активность, слабость [8].

Кахексия представляет собой сложный метаболический синдром, обусловленный влиянием основного заболевания, и характеризуется снижением массы тела, мышечной массы с потерей жировой массы или без. Основными критериями кахексии являются: снижение веса $\geq 5\%$ в течение 12 мес и индекса массы тела (ИМТ) < 20 кг/м². Дополнительные критерии включают: снижение мышечной силы, снижение индекса тощей массы, утомляемость, анорексию, изменения лабораторных показателей крови — снижение альбумина ($< 3,2$ г/дл), анемия (гемоглобин < 12 г/дл), повышение воспалительных маркеров (С-реактивный белок $> 5,0$ мг/л, уровень интерлейкина-6 $> 4,0$ пг/мл) [9]. Для установления диагноза кахексии необходимо наличие основных критериев и не менее 3 дополнительных.

Таким образом, саркопения является одним из компонентов неможности и кахексии, но может существовать и как самостоятельный синдром. В этом случае саркопения выступает грозным предиктором данных состояний, требующим особого внимания и коррекции.

Вторичная саркопения

В настоящее время термин «саркопения» получил более широкое толкование и перестал рассматриваться как сугубо гериатрическая проблема. В зависимости

от причины выделяют первичную (возрастассоциированную) и вторичную саркопению [2]. Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания и хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными (рис. 3). Недавние исследования показали высокую распространенность саркопии среди пациентов с онкологическими заболеваниями (15–50 %), печеночной недостаточностью (30–45 %) и больных в критическом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (60–70 %) [4, 10]. Саркопения является важным прогностическим показателем общей выживаемости больных с солидными опухолями [11], в том числе после оперативных вмешательств. Концепция саркопии активно изучается при хронической сердечной недостаточности [12], хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности [10, 13].

Особый интерес вызывает изучение саркопии у больных ревматоидным артритом (РА). РА является одним из наиболее тяжелых хронических иммуновоспалительных заболеваний суставов, приводящих к ранней инвалидизации и высокому риску преждевременной смерти. Костно-мышечные потери при РА в виде остеопороза и саркопии (или кахексии) обуславливают высокий риск падений и переломов, что значительно ухудшает течение и прогноз болезни. По данным оригинального исследования С.Е. Мясоедовой и соавт. [14], представленного в текущем номере журнала, у больных РА женского пола наблюдается статистически значимое снижение мышечной массы и МПК в шейке бедра, а также более частое выявление саркопии по сравнению с женщинами без РА. В нашем исследовании композиционного состава тела [15] было также выявлено значимое снижение ИАТМ у больных РА по сравнению с контрольной группой при отсутствии различий между группами по жировой массе. Снижение тощей массы значимо коррелировало с МПК бедренной кости и поясничного отдела позвоночника ($r = 0,3$), ИМТ ($r = 0,5$), силой сжатия кистей



Рис. 3. Причины вторичной саркопии (адаптировано из [2])

($r = 0,4$), рентгенологической стадией РА ($r = -0,4$) и значениями общего белка ($r = 0,5$).

Фенотипы саркопении

Саркопения редко существует изолированно и обычно сочетается с другими нарушениями состава тела — сниженной костной массой (*саркоостеопороз* или *остеосаркопении*), повышенной жировой массой (*саркопеническое ожирение*), либо и тем и другим (*остеосаркопеническое ожирение*). Как показано в статье С.Е. Мясодевой и соавт., данные фенотипы также характерны для больных РА [14].

Сочетание саркопении и остеопороза представляет собой опасный дуэт, так как вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов [16]. В ряде исследований показано, что значения мышечной массы конечностей достоверно ниже у женщин с остеопорозом, чем в группе с нормальной МПК [15, 17]. Выявлена положительная связь между снижением мышечной массы и МПК у женщин в постменопаузе. Развитие саркопении отмечено у 50 % женщин с остеопорозом и у 25 % женщин с остеопенией [17]. Саркопения и остеопороз имеют общие патофизиологические механизмы развития, факторы риска, подходы в диагностике и лечении, что позволяет думать о возможной взаимосвязи этих состояний. Согласно последним данным, костно-мышечное взаимодействие осуществляется с помощью биологически активных веществ, продуцируемых костной и мышечной тканью, которые в будущем могут стать потенциальными биомаркерами и мишенями для таргетной терапии [18]. Одним из активно изучаемых миокинов является *миостатин*, выработка которого усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и других патологических состояниях [19]. *Миостатин* подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, а также обладает антиостеогенным действием. В настоящее время ведутся экспериментальные и клинические исследования по использованию ингибиторов миостатина в лечении саркопении и остеопороза [19].

Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение — наиболее неблагоприятные сложные метаболические

нарушения, развитие которых ассоциируется с высоким уровнем коморбидности, кардиоваскулярного риска и смертности [20]. Саркопеническое ожирение повышает на 23 % риск развития кардиоваскулярных заболеваний и на 42 % риск застойной сердечной недостаточности по сравнению с лицами, не страдающими ожирением и саркопенией [21]. В одном из исследований было продемонстрировано 8-кратное повышение риска метаболического синдрома, артериальной гипертензии и дислипидемии у лиц, имеющих саркопеническое ожирение [20]. Саркопения и ожирение обладают взаимоусугубляющим действием: саркопения приводит к снижению физической активности и как следствие — к увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению. Недавний метаанализ показал 24 % увеличение риска смерти от всех причин у лиц, страдающих саркопеническим ожирением, особенно у мужчин, по сравнению с пациентами без данных нарушений [22].

Заключение

Таким образом, саркопения и перекрестные с ней синдромы являются важными клиническими проблемами в силу их значительной распространенности и ассоциации с неблагоприятными исходами. Усилия по снижению риска заболеваемости и смертности населения должны быть сосредоточены не только на профилактике ожирения, но и на сохранении и увеличении мышечной массы и силы. С учетом актуальности проблемы принято решение о внесении саркопении в Международную номенклатуру и классификацию болезней следующего издания. Дальнейшее изучение процессов костно-мышечного и жирового взаимодействия является перспективным научным направлением, которое позволит разработать новые терапевтические стратегии, более действенные меры профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ, 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf. [World report on aging and health. WHO, 2016 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf. (In Russ.)].
2. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412–23.
3. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147(8):755–63.
4. Peterson S. J., Braunschweig C.A. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract* 2016;31(1):40–8.
5. Yakabe M., Ogawa S., Akishita M. Clinical Manifestations and Pathophysiology of Sarcopenia. *RNA and Transcription* 2015;1(2):10–7.
6. Messina C., Monaco C.G., Olivieri F.M. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition in patients with secondary osteoporosis. *Eur J Radiol* 2016;85(8):1493–8.
7. Dodds R.M., Sayer A.A. Sarcopenia, frailty and mortality: the evidence is growing. *Age Ageing* 2016;45(5):570–1.

8. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146–56.
9. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new defenition. *Clin Nutr* 2008;27(6):793–9.
10. Kizilarslanoglu M.C., Kuyumcu M.E., Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth* 2016;30(5):884–90.
11. Shachar S.S., Williams G.R., Muss H.B., Nishijima T.F. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 2016;57:58–67.
12. Collamati A., Marzetti E., Calvani R. et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol* 2016;13(7):615–24.
13. Hirai K., Ookawara S., Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon* 2016;26;8(3):e37443.
14. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист* 2016;10(3):41–6.
15. Shostak N.A., Muradyants A.A., Kondrashov A.A. et al. Sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Frailty Aging* 2014;3(1):61.
16. Crepaldi G., Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: a hazardous duet. *J Endocrinol Invest* 2005;28(10 Suppl):66–8.
17. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006;17(1):61–7.
18. Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem* 2015;116(5):687–95.
19. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep* 2016;5:826.
20. Choi K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* 2016;31(6): 1054–60.
21. Wannamethee S.G., Atkins J.L. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 2015; 74(4):405–12.
22. Tian S., Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016;169(2): 155–66.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алёхина, И.С. Ежова, И.В. Золкина, Е.О. Лошкарева
Кафедра внутренних болезней медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Леонидович Красновский alexkras758@yandex.ru

В статье отражены современные представления об этиологии дефицита витамина В₁₂, в том числе медикаментозно индуцированного. Особое внимание уделено диагностическим алгоритмам в случае явных и латентных форм дефицита. В качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина В₁₂ рекомендуется использовать определение уровня холотранскобаламина, а в качестве дополнительных методов выявления метаболического дефицита витамина В₁₂ — измерение уровней гомоцистеина или метилмалоновой кислоты. Представлены алгоритмы ведения больных с клиническим подозрением на дефицит витамина В₁₂ и с наличием субклинического дефицита. Рассмотрена возможность применения пероральных препаратов витамина В₁₂ для коррекции низкого уровня кобаламина у бессимптомных пациентов, а также в качестве поддерживающей терапии у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина В₁₂.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, этиология дефицита витамина В₁₂, В₁₂-дефицитная анемия, атрофический аутоиммунный гастрит, макроцитарная анемия, внутренний фактор Касла, диагностика латентных форм дефицита витамина В₁₂, холотранскобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота, алгоритмы ведения больных с дефицитом витамина В₁₂, применение пероральных препаратов витамина В₁₂, гидроксикобаламин, цианокобаламин, пернициозная анемия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25

MODERN DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF VITAMIN В₁₂ DEFICIENCY

A.L. Krasnovskiy, S.P. Grigor'iev, R.M. Alyokhina, I.S. Ezhova, I.V. Zolkina, E.O. Loshkareva
Department of Internal Medicine of the Faculty of Medical and Biological State Budgetary Educational Institution
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

An article reflects modern concepts of the etiology of vitamin В₁₂ deficiency including medication-induced conditions. Particular attention is paid to diagnostic algorithm in case of overt and latent forms of deficit. As the method of choice for the diagnosis of vitamin В₁₂ deficiency it is recommended to determine the level of holotranscobalamin and use additional methods for detecting metabolic deficiency of vitamin В₁₂ — to study the levels of homocysteine and methylmalonic acid. Diagnostic algorithms for patients with clinical suspicion of vitamin В₁₂ deficiency and the presence of subclinical deficiency. We reviewed the possibility of vitamin В₁₂ oral preparations to correct low levels of cobalamin in asymptomatic patients, as well as maintenance therapy in patients with clinical signs of vitamin В₁₂ deficiency.

Key words: vitamin В₁₂ deficiency, etiology of vitamin В₁₂ deficiency, В₁₂-deficiency anemia, atrophic autoimmune gastritis, macrocytic anemia, intrinsic factor, diagnosis of latent forms of vitamin В₁₂ deficiency, holotranscobalamin, homocysteine, methylmalonic acid, algorithms for the management of patients with vitamin В₁₂ deficiency, oral vitamin В₁₂ formulations, hydroxocobalamin, cyanocobalamin, pernicious anemia

Введение

Классическая картина В₁₂-дефицитной анемии описана Томасом Аддисоном в середине XIX в.: глоссит с характерными неврологическими проявлениями на фоне анемического синдрома. В таких случаях распознавание заболевания не составляет большого труда и требует лишь лабораторного подтверждения перед назначением лечения, своевременное начало которого часто приводит к полному выздоровлению пациента. Серьезной диагностической проблемой является наиболее часто встречающаяся субклиническая форма дефицита витамина В₁₂ — без развития анемии.

Отсроченная терапия может приводить к развитию стойких неврологических отклонений. В связи с этим особую важность приобретает знание неспецифических проявлений дефицита витамина В₁₂, причин его возникновения, а также информативных подходов к диагностике и эффективных методов лечения этого состояния [1].

Патологический процесс при дефиците витамина В₁₂ затрагивает практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита,

от целого ряда сопутствующих факторов. Умеренный дефицит манифестирует с клинических проявлений общеанемического синдрома (одышка, учащенное сердцебиение, бледность, головокружение и т. п.), появляется хантеровский глоссит (атрофия сосочков, «лакированный» язык), а затем присоединяются неврологические нарушения (дистальная сенсорная нейропатия). Однако такая последовательность возникновения симптомов вовсе не обязательна: неврологические проявления часто предшествуют развитию анемического синдрома и отклонений в клиническом анализе крови (макроцитарная анемия, панцитопения), а хантеровский глоссит встречается не более чем в 10 % случаев.

Дегенеративные изменения спинного мозга проявляются в демиелинизации волокон, составляющих задние и латеральные канатики. Без лечения двусторонняя периферическая нейропатия может прогрессировать до аксональной дегенерации и гибели нейронов. Эти изменения ведут к нарушению проприоцептивной и вибрационной чувствительности и арефлексии. Появляются неуверенная походка, неловкость движений, которые сменяются спастической атаксией. Поражение периферических нервов проявляется нарушением восприятия вкуса и запахов, атрофией зрительного нерва. В крайне тяжелых случаях завершается такая картина развитием деменции, возможны эпизоды развернутого психоза с галлюцинозом, паранойей и тяжелой депрессией [2]. В 20 % случаев такие неврологические проявления выявляются изолированно без сопутствующей анемии. В связи с этим дефицит витамина B_{12} необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд у больных с неврологической симптоматикой неясного генеза, а промедление в установке диагноза и лечении может вести к необратимым последствиям.

Этиология дефицита витамина B_{12}

Причиной классической B_{12} -дефицитной анемии является аутоиммунная деструкция париетальных клеток желудка, что ведет к развитию атрофического аутоиммунного гастрита со сниженной продукцией внутреннего фактора Касла (ВФК), в комплексе с которым происходит всасывание 99 % поступающего в желудок витамина B_{12} (внешнего фактора Касла). К причинам дефицита витамина B_{12} относят также сниженное потребление богатой этим витамином пищи (в первую очередь животного происхождения, например, у строгих вегетарианцев, неимущих) и злоупотребление алкоголем. Однако в последние годы ведущим этиологическим фактором выступает нарушение высвобождения витамина B_{12} , связанного с транспортными белками пищи, вследствие гипохлоридного состояния, в том числе медикаментозно индуцированного (прием ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, антацидов), у больных после хирургических вмешательств

на желудке. Показано, что риск развития B_{12} -дефицитного состояния прямо пропорционален дозировке и длительности приема ингибиторов протонной помпы и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, а после их отмены риск значительно снижается [3]. Показано также развитие дефицита витамина B_{12} у больных, длительно принимающих метформин [4]. Механизмы развития дефицита в этом случае не установлены, однако отмечается зависимость от длительности лечения и дозы препарата. Увеличение уровня гомоцистеина на фоне снижения концентрации витамина B_{12} повышает исходно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа, в связи с чем, по мнению некоторых авторов, необходим скрининг дефицита витамина B_{12} среди больных, получающих метформин [4]. Эти и другие, более редкие причины дефицита представлены в таблице.

Диагностика

Несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть B_{12} -дефицитных состояний, международных согласительных документов относительно методов диагностики и лечения до сих пор нет. Со временем меняется диагностический арсенал, накапливается клинический опыт, в связи с этим представляется актуальным ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению больных с данной патологией [5].

Клиническая значимость изолированного снижения уровня кобаламина (без клинических проявлений) сомнительна, в то же время у больных с явными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} уровень кобаламина может оставаться в нормальных пределах (ложнонормальное содержание кобаламина). Следовательно, в ряде случаев оправданно использование дополнительных методов диагностики для выявления функционального или биохимического дефицита. К таким тестам относится определение плазменного уровня гомоцистеина, метилмалоновой кислоты (ММК) и сывороточной концентрации холотранскобаламина. К сожалению, указанные исследования можно выполнить далеко не во всех лабораториях, осложняет ситуацию также отсутствие стандартных референсных границ. Таким образом, приходится констатировать отсутствие «золотого стандарта» диагностики дефицита витамина B_{12} .

В связи с тем, что кобаламин и фолиевая кислота принимают участие в одних и тех же биохимических процессах и дефицит обоих витаминов приводит к развитию макроцитарной анемии, их уровень определяют одновременно. При истинном дефиците витамина B_{12} уровень фолиевой кислоты, как правило, оказывается нормальным или даже повышенным, однако возможен и комбинированный дефицит.

При дефиците витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты в клиническом анализе крови выявляется

Причины дефицита витамина B_{12} (адаптировано из [2])

Причина	Патологическое состояние
Нарушение обработки витамина B_{12} в желудке	Атрофический гастрит (пернициозная анемия)
	Синдром Шегрена
	Гастрит, в том числе <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированный
	Гастрэктомия (тотальная или частичная резекция желудка)
	Синдром Золлингера–Эллисона
Нарушение абсорбции в тонкой кишке	Резекция подвздошной кишки или заболевания тонкой кишки (болезнь Крона, целиакия, тропическая спру)
	Мальдигестия (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; гастринома)
	Инфекционные агенты (ленточные черви, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз)
Алиментарный фактор	Полное или частичное голодание
	Вегетарианская (особенно строгая, «веганская») диета
	Алкоголизм
	Пожилой возраст
Наследственные аномалии	Дефицит/дефект внутреннего фактора Касла (синдром Имерслунд–Гресбека)
	Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла – ювенильная пернициозная анемия
	Мутация в гене <i>CGI</i>
	Дефицит транскобаламина
Акушерские/гинекологические причины	Беременность
	Гормональная контрацепция и заместительная гормонотерапия
Прием некоторых лекарственных препаратов	Парааминосалициловая кислота
	Ингибиторы протонной помпы
	Антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов
	Метформин
	Колхицин
	Хлорид калия
	Холестирамин

макроцитарная, гипорегенераторная анемия в сочетании с появлением гиперсегментированных нейтрофилов. В то же время указанные изменения не являются специфическими и могут отсутствовать на ранних и даже поздних стадиях дефицита. Макроцитоз встречается при миелодиспластическом синдроме, у больных, злоупотребляющих алкоголем, страдающих заболеваниями печени, хронической обструктивной болезнью

легких, гипотиреозом, при гемолизе, после кровотечений и спленэктомии. Развитие макроцитоза возможно также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов: используемых для лечения пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунного дефицита (ингибиторов обратной транскриптазы, таких как ставудин, ламивудин, зидовудин), антиконвульсантов (вальпроевая

кислота, фенитоин), антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат), цитостатиков (алкилирующие агенты, пиримидин, ингибиторы пуринов), триметоприма/сульфаметоксазола, бигуанидов (метформин), холестирамина. Описаны также случаи ложного макроцитоза вследствие холодовой агглютинации, гипергликемии, выраженного лейкоцитоза [6]. При отсутствии дополнительных клинических и лабораторных проявлений изолированный макроцитоз не требует проведения дополнительных обследований [7]. В то же время при наличии дефицита витамина B_{12} макроцитоз может отсутствовать: у 25 % больных с неврологическими проявлениями размер эритроцитов не меняется, т. е. нормальный размер эритроцитов не исключает наличия дефицита витамина B_{12} .

Определение сывороточного уровня кобаламина в настоящее время является рекомендуемым начальным методом обследования больных с подозрением на дефицит витамина B_{12} . При этом определяется общий кобаламин: как «неактивная» форма (хологаптокоррин — связанный с транскобаламином I и транскобаламином III витамин B_{12}), так и «активная» (холотранскобаламин — связанный с транскобаламином II витамин B_{12}). К сожалению, чувствительность и специфичность метода далеки от 100 %, что не позволяет рассматривать его в качестве основного ориентира при постановке диагноза. В сомнительных случаях необходимо изучение вовлеченных в те же метаболические процессы, что и витамин B_{12} , субстратов (гомоцистеин, ММК), по уровню которых судят о метаболическом или биохимическом дефиците витамина B_{12} .

Считается, что уровень сывороточного общего кобаламина < 148 пмоль/л (200 нг/л) обладает чувствительностью 97 % в диагностике дефицита витамина B_{12} [8]. В то же время консенсуса относительно того, что считать пороговым значением, нет. В частности, непонятно, какой уровень считать субклиническим дефицитом для его диагностики и лечения на ранних стадиях. Высокий титр антител к ВФК может приводить к ложнонормальным результатам анализа на уровень кобаламина, что следует учитывать при интерпретации результатов [9].

Нужно также помнить о причинах повышения уровня кобаламина: прием препаратов витамина B_{12} (в том числе комплексных) перорально или в инъекциях (в таких случаях также изменяется картина периферической крови: например, на 8-й день таких инъекций у больных с дефицитом кобаламина может отмечаться ретикулоцитоз, что при плохо собранном лекарственном анамнезе направляет диагностический поиск по ложному пути), алкогольная болезнь печени, цирроз печени и острый гепатит, почечная недостаточность, хронический миелолейкоз, острый лейкоз, истинная полицитемия и миелофиброз, гепатоцеллюлярный рак, метастатическое поражение печени, рак

молочной железы и рак толстой кишки. В таких случаях возможно парадоксальное повышение уровня кобаламина в крови при наличии симптомов дефицита витамина B_{12} и подтверждении биохимического (метаболического) дефицита по увеличению концентраций гомоцистеина и ММК. Повышение уровня кобаламина в этих случаях связано с повышением концентрации неактивного витамина B_{12} (хологаптокоррина), в то время как уровень транскобаламина II и связанного с ним активного витамина B_{12} снижается, не обеспечивая ткани достаточным количеством последнего. Таким пациентам параллельно с исключением перечисленных заболеваний может быть показано проведение пробного лечения препаратами витамина B_{12} .

Дефицит кобаламина уже на ранних сроках, порой до развития клинических проявлений, приводит к повышению сывороточной концентрации гомоцистеина, причем выраженность повышения пропорциональна степени тяжести дефицита. Однако повышение уровня гомоцистеина неспецифично для дефицита витамина B_{12} , его отмечают также при дефиците фолиевой кислоты, витамина B_6 , у больных с почечной недостаточностью, гипотиреозом, известна наследственная предрасположенность к гипергомоцистеинемии. Референсные пределы для гомоцистеина также не унифицированы, хотя в большинстве лабораторий за повышенный уровень принимается концентрация > 15 мкмоль/л, в то же время признается необходимость разработки собственных нормативов каждой конкретной лабораторией в зависимости от используемого метода анализа. При определении уровня гомоцистеина особенно большое значение придается преаналитическому этапу анализа: образец крови должен храниться в холодильнике, а центрифугирование должно быть проведено в течение 2 ч после получения образца.

Плазменный уровень ММК повышается при дефиците витамина B_{12} , однако рост его отмечается также у больных с почечной недостаточностью, при гемоконцентрации и синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Несмотря на эти ограничения, выраженное повышение ММК ($> 0,75$ мкмоль/л) типично именно для дефицита витамина B_{12} , хотя разные лаборатории дают различный верхний предел нормальных значений (от 0,27 до 0,75 мкмоль/л). Уровень ММК определяется дорогим методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии, что ограничивает его широкое применение. Ложнонизкий уровень кобаламина при нормальном значении ММК и гомоцистеина может отмечаться у больных парапротеинемией, при этом после лечения данной патологии уровень кобаламина возвращается к норме.

Более высокая специфичность определения уровня холотранскобаламина по сравнению с уровнем кобаламина в диагностике дефицита витамина B_{12} была показана в нескольких исследованиях с оценкой уровня ММК в качестве референсного метода [10–12].

Авторы указанных исследований полагают, что определение уровня холотранскобаламина должно рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита кобаламина. В то же время высказывается мнение, что выбранный в этих исследованиях референсный метод не может считаться таковым с учетом ограничений по чувствительности и специфичности ММК, описанных ранее [13, 14]. Несмотря на это, «серая зона» (т.е. интервал пограничных значений, при которых невозможна однозначная интерпретация результата) анализа на уровень холотранскобаламина меньше, чем «серая зона» анализа на концентрацию кобаламина, при этом улучшены чувствительность и специфичность нового метода.

У здоровых людей уровень холотранскобаламина колеблется от 19–42 пмоль/л (нижняя граница нормы) до 134–157 пмоль/л (верхняя граница нормы). По результатам недавно проведенного исследования, наименьшим нормальным значением этого показателя следует считать уровень < 32 пмоль/л. Определение уровня холотранскобаламина в рутинной клинической практике позволит уменьшить долю результатов, не подлежащих однозначной интерпретации, особенно у больных старше 65 лет. Уровень кобаламина физиологически снижается при беременности и при приеме гормональных контрацептивов, однако концентрация холотранскобаламина не подвержена таким колебаниям, что делает его более надежным инструментом для оценки дефицита витамина В₁₂ в этих клинических ситуациях [15]. Если учесть, что определение концентрации холотранскобаламина возможно при стандартном оснащении современной клинической лаборатории, а также не требует соблюдения особых условий на преаналитическом этапе, диагностические преимущества этого теста позволяют полагать, что в ближайшем будущем он будет рассматриваться в качестве метода выбора в начале диагностического поиска при подозрении на дефицит витамина В₁₂.

Аутоиммунный гастрит — одна из причин необратимого снижения выработки ВФК, что ведет к развитию дефицита витамина В₁₂ и мегалобластной анемии. Он может сопутствовать другим аутоиммунным заболеваниям, таким как тиреоидит Хашимото, сахарный диабет 1-го типа, витилиго и гипокортицизм. Диагноз аутоиммунного гастрита подтверждается наличием антител к ВФК (АТ-ВФК). АТ-ВФК обладают высокой специфичностью в диагностике аутоиммунного гастрита (низкая частота ложноположительных результатов), в то время как чувствительность этого анализа невелика (40–60 %), поэтому отсутствие повышения уровня АТ-ВФК не позволяет исключить диагноз «аутоиммунный гастрит» (в таком случае можно говорить о «серонегативном» варианте по аналогии с серонегативными вариантами других аутоиммунных заболеваний). Частота серопозитивных результатов увеличивается с возрастом, а также выше в некоторых

этнических группах (латиноамериканцы, афроамериканцы). Аутоиммунный гастрит — относительно редкое заболевание, поэтому проведение скрининга в общей популяции не оправданно. Вероятность диагноза повышается при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, а также у больных с отягощенной по аутоиммунному гастриту наследственностью. Высокий титр АТ-ВФК может приводить к ложнонормальным результатам исследования на сывороточный уровень кобаламина. В связи с этим при подозрении на дефицит витамина В₁₂ (у пациентов с макроцитарной анемией или фуникулярным миелозом) определение уровня АТ-ВФК показано даже при нормальном (ложнонормальном) содержании кобаламина. В этих случаях показано определение уровня гомоцистеина или ММК с учетом особенностей преаналитического этапа анализа для диагностики биохимического (метаболического) дефицита витамина В₁₂.

Нужно также учитывать, что некоторые виды анализа на АТ-ВФК (автоматизированный хемилюминесцентный анализ связывания кобаламина) могут давать ложноположительные результаты, если пациенту недавно проводили инъекции препаратов кобаламина. В таких случаях к лабораторным наборам прилагается инструкция, в соответствии с которой проведение анализа невозможно, если уровень кобаламина в плазме превышает определенный порог (обычно > 295 пмоль/л, или 400 нг/л). Результаты анализов, основанных на связывании свиного или рекомбинантного внутреннего фактора, не зависят от содержания кобаламина в плазме и могут использоваться на фоне лечения препаратами витамина В₁₂. Положительный результат анализа на антитела к париетальным клеткам желудка встречается у 10 % здоровых людей, т.е. тест обладает невысокой специфичностью, в связи с чем положительный результат недостаточен для диагностики аутоиммунного гастрита. При подозрении на аутоиммунный (а значит, атрофический) гастрит показано выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для исключения озлокачествления, в то же время необходимости в выполнении контрольной ЭГДС у таких больных нет.

Лечение дефицита витамина В₁₂

Существуют разные схемы лечения дефицита витамина В₁₂. В соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по диагностике и лечению дефицита витамина В₁₂ Общества гематологов Великобритании (2014), лечение проводится с помощью внутримышечных (в/м) инъекций гидроксикобаламина. При отсутствии неврологических проявлений лечение начинают с дозы 1000 мкг в день 3 раза в неделю в течение 2 нед, при наличии неврологических симптомов — через день в течение 3 нед, дальнейшая тактика определяется в зависимости от наличия или отсутствия клинического улучшения.

У больных с тяжелой анемией на фоне лечения препаратами витамина B_{12} может развиваться гипокалиемия, требующая одновременного назначения препаратов калия. На 7–10-й день лечения у больных с анемией ожидается ретикулоцитарный криз. Если этого не происходит, возможно, имеет место латентный железодефицит и/или дефицит фолиевой кислоты. Если эти причины исходно исключены, необходимо продолжить диагностический поиск для выявления альтернативной причины анемии.

Поддерживающая терапия для больных без неврологических симптомов заключается в назначении гидроксикобаламина в дозе 1000 мкг в/м 1 раз в 3 мес, при наличии неврологического дефицита после достижения клинического эффекта гидроксикобаламин вводится в/м в дозе 1000 мкг 1 раз в 2 мес. Исследований, которые подтверждали бы эффективность и безопасность более высоких дозировок препарата, нет.

В России препараты гидроксикобаламина и метилкобаламина не зарегистрированы, единственной лечебной формой витамина B_{12} является цианокобаламин. В соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по гематологии под ред. А.И. Воробьева [12], для лечения B_{12} -дефицитной анемии цианокобаламин применяется по 1000 мкг в/м ежедневно в течение 4–6 нед, а гидроксикобаламин — по 1000 мкг в/м через день или по 500 мкг ежедневно в течение 4 нед. Таким образом, 1000 мкг цианокобаламина приравниваются к 500 мкг гидроксикобаламина. После полной нормализации показателей крови проводят закрепляющую терапию: в течение 2 мес цианокобаламин вводят по 1000 мкг еженедельно, а затем пожизненно (при неустраняемой причине, например у больных аутоиммунным гастритом или после гастрэктомии) по 1000 мкг 1 раз в месяц. Оксикобаламин можно вводить в меньшей дозе и реже — по 500 мкг 1 раз в 10 дней в течение первых 2 мес, затем по 500 мкг 1 раз в месяц пожизненно.

Гидроксикобаламин обычно переносится хорошо, к побочным эффектам относятся зуд, высыпания на коже, озноб, лихорадка, приливы жара, тошнота, головокружение и редко — анафилактические реакции вследствие гиперчувствительности к кобальту или другим компонентам препарата. С учетом перекрестной сенсибилизации к гидроксикобаламину и цианокобаламину лечение больных с аллергическими реакциями на препараты витамина B_{12} представляет большую проблему. Аллергологическое тестирование помогает в выборе подходящего препарата. В случае крайней необходимости лечение препаратами витамина B_{12} проводится в условиях стационара «под прикрытием» глюкокортикоидов, при этом должно быть все готово для оказания экстренной медицинской помощи в случае развития реакций гиперчувствительности.

Необходимо также отметить важность учета почечной функции, что стало очевидным после анализа

результатов исследования DIVIN (витаминотерапия при диабетической нефропатии): назначение витаминов в высоких дозах (фолиевая кислота 2,5 мг, пиридоксин 25 мг и цианокобаламин 1000 мкг в сутки) приводило к ускоренному снижению скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, применение цианокобаламина у больных с почечной недостаточностью может ухудшать отдаленный прогноз по основному заболеванию. В подобных случаях, возможно, следует отдавать предпочтение другим препаратам витамина B_{12} [17].

Прием цианокобаламина перорально в высоких дозах (1000–2000 мкг) обеспечивает пассивное (независимое от ВФК) всасывание 1 % потребляемой дозы, что может покрывать не только суточную потребность в витамине B_{12} , но и оказывать лечебный эффект у больных с дефицитом витамина. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях было показано, что лечение витамином B_{12} перорально в высоких дозах не уступает по эффективности введению препарата в/м как в отношении нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина, гомоцистеина и ММК), так и в отношении купирования клинических проявлений (макроцитарной анемии и неврологических симптомов) [18, 19]. В своем исследовании М.С. Castelli и соавт. изучали эффективность ежедневного перорального приема цианокобаламина в дозе 1000 мкг в течение 90 дней в сравнении с в/м инъекциями [18]. Оба подхода оказались эквивалентны при оценке способности нормализовывать уровень кобаламина к 60-му дню лечения и уровни гомоцистеина и ММК к 90-му дню у больных с исходно низкой концентрацией кобаламина в крови. А.М. Kuzminski и соавт. сравнивали аналогичную схему в/м введения цианокобаламина с ежедневным пероральным приемом препарата в дозе 2 мг в течение 120 дней у больных с B_{12} -дефицитной анемией или с неврологическими проявлениями дефицита [19]. В обеих группах происходило быстрое купирование симптомов дефицита, к 120-му дню по биохимическим параметрам (уровни кобаламина, гомоцистеина и ММК) препарат в пероральной форме превосходил в/м. В Кокрановском обзоре 2015 г. также показано, что лечение витамином B_{12} перорально не уступает по эффективности введению препарата в/м [20]. В серии клинических наблюдений было показано, что перевод больных с в/м инъекций на прием препарата перорально в течение 18 мес не сопровождался рецидивом клинических или гематологических проявлений, которые требовали бы возобновления инъекционной терапии. При этом лечение таблетированной формой оказалось предпочтительным и для больных — 83 % не пожелали возвращаться к инъекционной форме [21]. В другом аналогичном исследовании спустя 6 мес после перевода на ежедневный пероральный прием витамина B_{12} 71 % пациентов высказались в пользу

этого более комфортного, с их точки зрения, метода лечения [22].

Необходимость являться в клинику или вызывать медсестру для проведения в/м инъекций отнимает время у больных и у медицинского персонала, инъекции болезненны, сопряжены с риском постинъекционных осложнений, в том числе кровоизлияний у больных, получающих антиагреганты или антикоагулянты, кроме того, инъекционная терапия обходится дороже. В канадском исследовании посчитано, что перевод больных с дефицитом витамина B_{12} с инъекционной на пероральную терапию в течение 5 лет сэкономит для бюджета здравоохранения 13,6 млн долларов США [23].

Несмотря на очевидные преимущества таблетированной терапии, врачи по-прежнему придерживаются назначения препарата в инъекциях. В какой-то мере это связано с тем, что практически все исследования по оценке эффективности пероральной терапии проводились в условиях стационара и тщательного наблюдения за больными, что не позволяет экстраполировать результаты на обычную амбулаторную практику, где приверженность к лечению будет, очевидно, ниже. По понятным соображениям, таблетированная терапия не будет эффективна у больных с синдромом мальабсорбции (например, после резекции подвздошной кишки, при тяжелой нелеченой целиакии). Но главная причина заключается в том, что препарат практически недоступен в какой-либо иной форме, кроме инъекционной. Таблетированные формы активно используются только в Швеции и Канаде [24]. В Государственном реестре лекарственных средств России зарегистрировано единственное вещество по международному непатентованному названию для лечения дефицита витамина B_{12} — цианокобаламин, причем подавляющее большинство зарегистрированных препаратов производятся в инъекционной форме. Цианокобаламин в невысоких дозах (50–200 мкг) входит в состав комбинированных таблетированных поливитаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов, в то же время неинъекционных средств для специфического лечения дефицита витамина B_{12} практически нет. В 2008 г. зарегистрирован цианокобаламин в форме ректальных свечей (цикомин-альтфарм, 500 мкг). В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат следует вводить 2 раза в сутки. Однако купить это лекарственное средство, например в Москве, практически невозможно: в аптеках его нет. Высокое содержание цианокобаламина (до 5000 мкг в таблетке) можно встретить в некоторых биологически активных добавках, отношение к которым среди врачей справедливо настроено вследствие отсутствия доказательств их эффективности и безопасности. Играет роль и недостаточная осведомленность врачей о возможности лечения дефицита витамина B_{12} неинъекционными

средствами. В учебниках по физиологии и фармакологии для медицинских высших учебных заведений до сих пор указывается, что «усвоение витамина B_{12} , поступающего в организм с пищевыми продуктами, возможно лишь при взаимодействии его с внутренним фактором Касла» [24]; «если внутренний фактор по каким-либо причинам отсутствует (например, в результате резекции желудка), цианокобаламин следует вводить парентерально» [25]. В то же время уже более 60 лет назад доказано, что около 1 % поступающего через желудочно-кишечный тракт витамина B_{12} всасывается путем пассивной диффузии независимо от ВФК. С учетом суточной потребности в витамине B_{12} , которая составляет 3 мкг [24], дозировка 1000 мкг в таблетках в полной мере покрывает физиологическую потребность и может обеспечивать терапевтический эффект у больных с дефицитом витамина B_{12} даже в случае отсутствия ВФК (например, у больных аутоиммунным гастритом, после резекции желудка) [20]. В руководстве по гематологии под ред. А.И. Воробьева также указывается, что пероральное применение препарата в высоких дозах является альтернативой инъекционному пути введения: лечение начинается с ежедневного приема лекарственного средства в дозе 2000–4000 мкг в течение 4–6 нед, поддерживающая терапия — 1000 мкг цианокобаламина пожизненно [16]. Таким образом, отечественные рекомендации допускают возможность лечения больных таблетированными формами витамина B_{12} , что позволяет надеяться на появление отечественных препаратов.

Предпринимаются попытки улучшить всасывание энтеральных форм витамина B_{12} с помощью изменения способа введения. Например, в исследовании А. Sharabi и соавт. показано, что прием препарата в форме таблеток для рассасывания не уступал по эффективности приему внутрь [26]. Учитывая ограниченный объем доказательных данных, в руководстве Общества гематологов Великобритании по лечению дефицита витамина B_{12} указывается, что начинать лечение, особенно у больных с тяжелым дефицитом, следует все же с инъекционной формы с возможным переходом на поддерживающий пероральный прием. Отмечается, что некоторые больные могут предпочесть поддерживающую терапию в виде инъекций, полагая такое лечение более эффективным и удобным (отсутствие необходимости в ежедневном приеме препарата). При субклиническом дефиците кобаламина может быть эффективной терапия низкими дозами витамина B_{12} (50 мкг), однако в этих случаях следует соблюдать осторожность, чтобы не оставить без адекватного лечения латентные формы дефицита на фоне аутоиммунного гастрита. В этих целях больных предупреждают о необходимости немедленно сообщить врачу о появлении неврологических или иных симптомов дефицита.

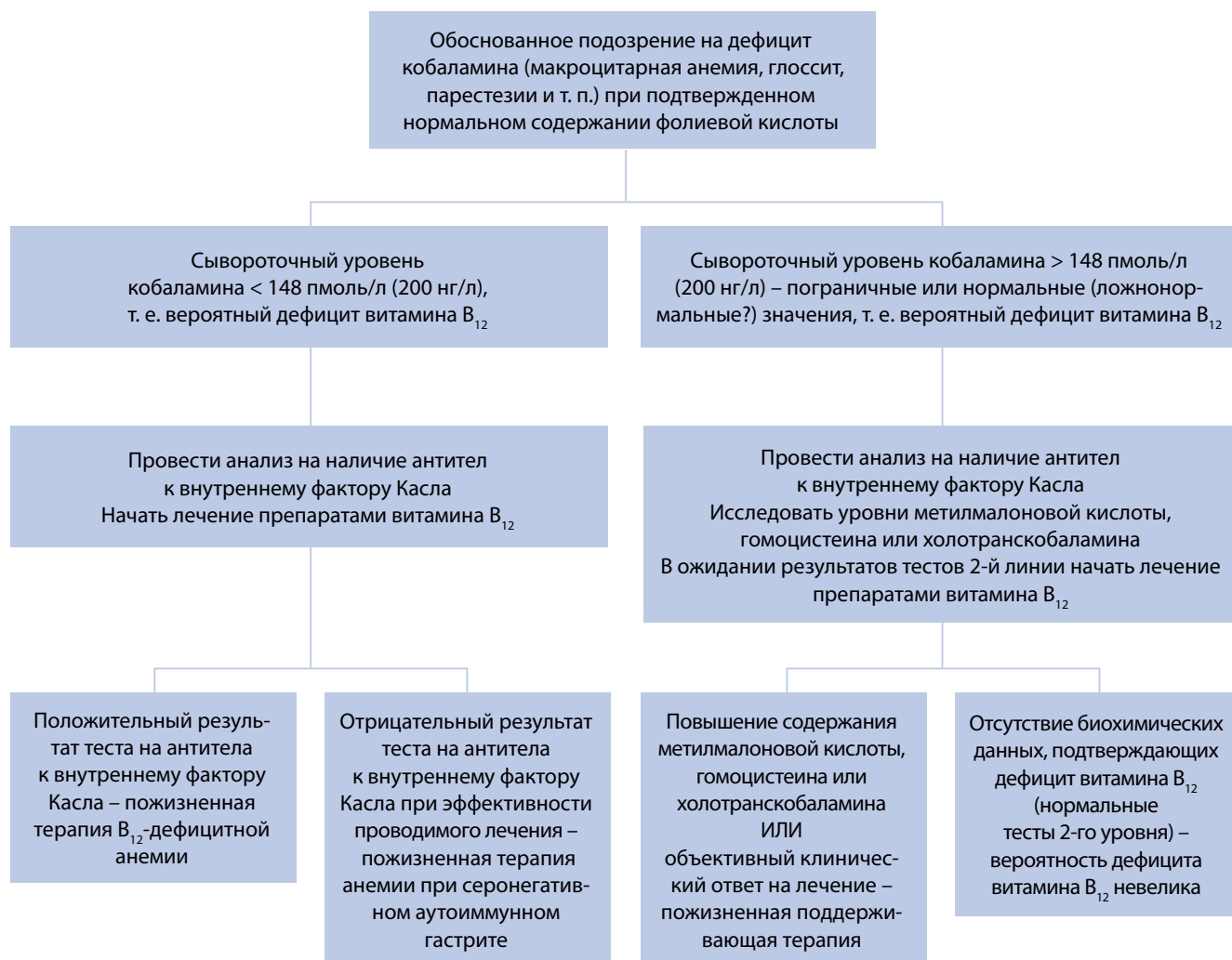


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения больных при наличии клинического подозрения на дефицит витамина B_{12} (адаптировано из [5])

Алгоритмы ведения пациентов с клиническим подозрением на дефицит витамина B_{12} и с наличием субклинического («лабораторного») дефицита представлены на рис. 1, 2. Субклинический дефицит витамина B_{12} встречается у больных с латентным течением атрофического гастрита, а также как проявление синдрома мальабсорбции на фоне лечения метформином или препаратами, снижающими продукцию кислоты железами желудка. Короткий курс лечения низкими дозами кобаламина при отсутствии классических клинических проявлений дефицита может оказаться полезным для таких больных, особенно в пожилом возрасте, так как у этих пациентов часто развивается мальабсорбция, а восполнение субклинического дефицита витамина B_{12} может улучшать когнитивные функции.

Заключение

В заключение приведем резюме рекомендаций гематологов по диагностике и лечению дефицита витамина B_{12} [5, 27].

- Наличие овальных макроцитов и гиперсегментированных нейтрофилов в мазке периферической крови в сочетании с увеличением среднего объема эритроцитов требует исключения дефицита витамина B_{12} или фолиевой кислоты.
- Подозрение на дефицит витамина B_{12} требует одновременного исследования на уровень фолиевой кислоты с учетом тесной физиологической взаимосвязи функций этих витаминов.
- Клинически выраженный или субклинический дефицит витамина B_{12} является показанием для обследования в целях выявления причины дефицита (в том числе сбор подробного анамнеза, проведение ЭГДС (диагностика атрофического гастрита), исследование кала на яйца гельминтов, диагностика более редких причин, указанных в таблице).
- Интерпретация результатов лабораторных тестов, отражающих уровень витамина B_{12} , должна проводиться с обязательным учетом клинических проявлений.

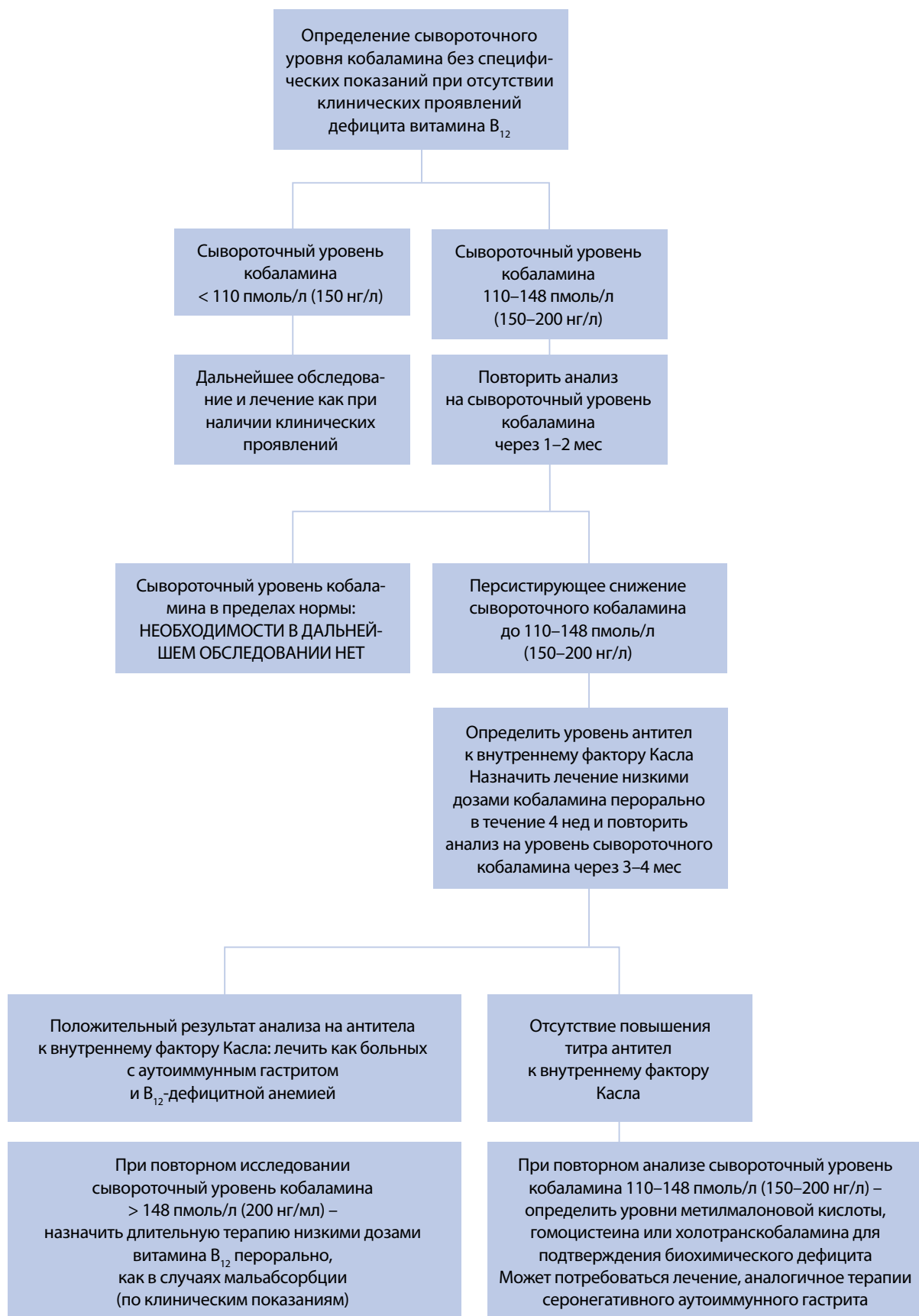


Рис. 2. Алгоритм обследования и лечения больных с низким сывороточным уровнем кобаламина при отсутствии клинических проявлений дефицита (адаптировано из [5])

- При наличии характерной для дефицита витамина B_{12} клинической картины уровень кобаламина < 148 пмоль/л (200 нг/л) следует расценивать как подтверждение дефицита.
- Необходимо помнить о возможности ложного занижения уровня кобаламина, например у больных с дефицитом фолиевой кислоты и в связи с лабораторной погрешностью, поэтому при расхождении клинических и лабораторных данных показано проведение дополнительных исследований.
- Неврологические проявления дефицита витамина B_{12} могут предшествовать развитию макроцитоза и анемии.
- В случаях обоснованного клинического подозрения на наличие дефицита витамина B_{12} при сомнительных (не поддающихся однозначной интерпретации) результатах определения сывороточной концентрации кобаламина в качестве дополнительных методов диагностики биохимического (метаболического) дефицита витамина B_{12} можно использовать изучение уровней гомоцистеина или ММК. При этом следует учитывать, что анализ на ММК более специфичен в диагностике дефицита витамина B_{12} , а результаты обоих исследований зависят от сохранности почечных функций.
- Определение уровня холотранскобаламина должно рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина B_{12} .
- У больных с низким уровнем кобаламина при отсутствии анемии и признаков мальабсорбции показано исследование уровня АТ-ВФК для выявления латентно протекающего аутоиммунного гастрита.
- Определение антител к париетальным клеткам желудка в целях диагностики аутоиммунного гастрита при отсутствии клинического или лабораторного подозрения на его развитие не рекомендуется.
- Больным с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гастрита (повышение уровня АТ-ВФК) с развитием анемии показана пожизненная поддерживающая терапия препаратами витамина B_{12} .
- При обоснованном клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит у больных, негативных по АТ-ВФК, необходимо проводить лечение препаратами витамина B_{12} . Клиническая эффективность в таких случаях оправдывает диагноз серонегативного аутоиммунного гастрита, который требует такого же подхода к терапии, как и серопозитивный вариант: пожизненная поддерживающая терапия препаратами витамина B_{12} .
- Лечение пероральными препаратами рекомендовано для коррекции низкого уровня кобаламина у бессимптомных пациентов, а также в качестве поддерживающей терапии после курса инъекций у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} .
- Сывороточный уровень кобаламина > 148 пмоль/л (200 нг/л) при обоснованном клиническом подозрении на дефицит витамина B_{12} требует проведения дополнительных тестов (определение уровней ММК, гомоцистеина или холотранскобаламина) с последующей попыткой лечения больных препаратами витамина B_{12} для оценки клинического эффекта.
- У больных с субклиническим дефицитом кобаламина по результатам повторных анализов показано лечение препаратами кобаламина перорально в низкой дозе (50 мкг ежедневно) в течение 4 нед. Уровень кобаламина необходимо повторно оценить через 3 мес, при сохраняющемся дефиците показано проведение тестов 2-й линии (ММК, гомоцистеин, холотранскобаламин).
- При приеме метформина следует определять уровень кобаламина 1-й раз через полгода, а затем раз в год. При выявлении дефицита витамина B_{12} тактика ведения пациентов соответствует приведенной на рис. 1, 2 в зависимости от клинической ситуации.
- При отсутствии симптомов дефицита витамина B_{12} у женщин, получающих заместительную гормонотерапию или принимающих гормональные препараты в контрацептивных целях, при умеренном снижении уровня кобаламина (110–148 пмоль/л) рекомендуется употреблять богатую витамином B_{12} пищу, возможно назначение низкой дозы витамина B_{12} перорально.
- Беременность приводит к снижению уровня кобаламина в плазме крови.
- При наличии клинических проявлений дефицита кобаламина во время беременности рекомендуется провести курс из 3 инъекций витамина B_{12} с последующим анализом на уровень кобаламина через 2 мес после родов, чтобы удостовериться в отсутствии истинного дефицита.
- Во время беременности по возможности следует определять уровень сывороточного холотранскобаламина, так как этот маркер обладает высокой специфичностью в отношении дефицита витамина B_{12} у беременных.
- Вегетарианская диета предполагает высокую вероятность развития дефицита витамина B_{12} , поэтому таким пациентам показан скрининг на дефицит кобаламина, особенно во время беременности и в период грудного вскармливания. При выявлении дефицита, а также беременным женщинам и кормящим матерям следует рекомендовать соответствующим образом скорректировать диету либо добавить препараты, содержащие витамин B_{12} в низких дозах, перорально.
- В группе риска по развитию дефицита витамина B_{12} находятся больные, перенесшие хирургические операции на желудке (по поводу рака, ожирения), а также больные, страдающие атрофическим гастритом или длительно принимающие антисекреторные препараты. Подходы к наблюдению и лечению таких больных отражены на рис. 1, 2.

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

1. Hvas A.M., Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency—an update. *Haematologica* 2006;91(11):1506–12.
2. Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B₁₂ deficiency. *BMJ* 2014;349:g5226.
3. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA* 2013;310(22):2435–42.
4. de Jager J., Kooy A., Leher P. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
5. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166(4):496–513.
6. Kaferle J., Strzoda C.E. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician* 2009;79(3):203–8.
7. Galloway M., Hamilton M. Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ* 2007;335(7625):884–6.
8. Carmel R., Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 2006;5(1):23–33.
9. Carmel R., Agrawal Y.P. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):385–6.
10. Heil S.G., de Jonge R., de Rotte M. C. et al. Screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 2):184–9.
11. Nexø E., Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B₁₂ status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):359S–65S.
12. Valente E., Scott J.M., Ueland P.M. et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin and other indicators of tissue vitamin B₁₂ status in the elderly. *Clin Chem* 2011;57(6):856–63.
13. Schrempf W., Eulitz M., Neumeister V. et al. Utility of measuring vitamin B₁₂ and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B₁₂ deficiency syndromes. *J Neurol* 2011;258(3):393–401.
14. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B₁₂) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):348S–58S.
15. Greibe E., Andreasen B.H., Lildballe D.L. et al. Uptake of cobalamin and markers of cobalamin status: a longitudinal study of healthy pregnant women. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(11):1877–82.
16. Руководство по гематологии в 3 т. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2005. [Hematology manual in 3 vol. Vol. 3. Ed. by A.I. Vorob'ev. 3rd edn., revised and enlarged. Moscow: N'yudiamed, 2005. (In Russ.)].
17. Spence J.D. Metabolic vitamin B₁₂ deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res* 2016;36(2):109–16.
18. Castelli M.C., Friedman K., Sherry J. et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B₁₂ formulation and intermittent intramuscular vitamin B₁₂ in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2011;33(3):358–71.e2.
19. Kuzminski A.M., Del Giacco E.J., Allen R.H. et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):1191–8.
20. Vidal-Alaball J., Butler C.C., Cannings-John R. et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004655.
21. Nyholm E., Turpin P., Swain D. et al. Oral vitamin B₁₂ can change our practice. *Postgrad Med J* 2003;79(930):218–20.
22. Kwong J.C., Carr D., Dhalla I.A. et al. Oral vitamin B₁₂ therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patient perspectives. *BMC Fam Pract* 2005;6(1):8.
23. Kolber M.R., Houle S.K. Oral vitamin B₁₂: a cost-effective alternative. *Can Fam Physician* 2014;60(2):111–2.
24. Физиология человека. Под ред. В.М. Смирнова. М.: Медицина, 2002. [Human physiology. Ed. by V.M. Smirnov. Moscow: Meditsina, 2002. (In Russ.)].
25. Харкевич Д.А. Фармакология. 9-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Harkevich D.A. Pharmacology. 9th edn., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.)].
26. Sharabi A., Cohen E., Sulkes J., Garty M. Replacement therapy for vitamin B₁₂ deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):635–8.
27. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Hematology: national guidelines. Ed. by O.A. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].

РИСК ПОЯВЛЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (БОЛЕЗНЬЮ БЕХТЕРЕВА) И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ (ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГРЕСС)

И.З. Гайдукова, А.П. Ребров

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

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова ibp1976@list.ru

Цель исследования — оценка частоты появления новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) без манифестных сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Выполнен анализ данных 10-летнего проспективного наблюдения за пациентами с АС ($n = 278$), псориатическим артритом ($n = 85$) и здоровыми лицами ($n = 150$) без сердечно-сосудистых заболеваний. Лица всех групп сопоставимы по факторам сердечно-сосудистого риска. Учитывали документально подтвержденные кардиологом новые случаи ИБС за 10 лет.

Результаты. Новые случаи ИБС за 10 лет были зафиксированы у 64 из 278 пациентов с АС и у 16 из 150 лиц группы сравнения ($p = 0,0017$). Сравнение частоты появления ИБС с применением log-rank Mantel-Cox test и log-rank test for trend показало значимость различий между частотой появления ИБС у лиц без спондилоартрита (СпА), у лиц с АС и ПсА ($p < 0,0001$). Риск развития ИБС у больных ПсА превосходил риск развития ИБС у лиц контроля: отношение рисков (RR) составил 4,16 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,36–7,33), RR 6,1 (95 % ДИ 3,05–12,44) ($p < 0,05$). RR развития инфаркта миокарда относительно здоровых лиц был повышен как у больных АС (RR 4,98; 95 % ДИ 1,54–6,12), так и у больных ПсА (RR 5,2; 95 % ДИ 2,4–7,8). Риск развития стенокардии при АС не превышал показатели здоровых лиц ($p > 0,05$).

Заключение. Риск развития стенокардии напряжения у больных с АС не превышает аналогичный риск у лиц без СпА. При этом пациенты с АС имеют больший риск развития инфаркта миокарда, чем лица без СпА. Лица с ПсА имеют больший риск развития ИБС как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с лицами, страдающими АС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, С-реактивный белок, нестероидные противовоспалительные препараты, гипотензивная терапия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-26-31

THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS (BECHTEREW'S DISEASE) AND PSORIATIC ARTHRITIS: A 10-YEAR PROSPECTIVE FOLLOW-UP STUDY

I.Z. Gaidukova, A.P. Rebrov

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov 410012, Russia

Objective: assessment of coronary artery disease (CAD) incidence among patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) without manifestation of cardiovascular diseases.

Materials and methods. We analyzed the data of 10-year prospective follow-up of the patient with AS ($n = 278$), psoriatic arthritis ($n = 85$) and healthy controls ($n = 150$) without any cardiovascular diseases. All groups were comparable in regard to cardiovascular risk factors. During these 10 years all new cases of CAD (verified by cardiologist) in the study population were tracked.

Results. New cases of CAD were fixed in 64 out of 278 patients with AS and in 16 out of 150 controls ($p = 0.0017$). Using log-rank Mantel-Cox test and logrank test for trend we demonstrated statistically significant differences in CAD incidence between patients without spondyloarthritis (SpA) and patients with AS and PsA ($p < 0,0001$). The risk of CAD development was higher in PsA group than in the control group; relative risk was 4.16 (95 % confidence interval (CI) 2.36–7.33), RR 6.1 (95 % CI 3.05–12.44) ($p < 0.05$). Increased risk of myocardial infarction was observed both in patients with AS (RR 4.98; 95 % CI 1.54–6.12) and patients with PsA (RR 5.2; 95 % CI 2.4–7.8) comparing to healthy controls. There was no significant difference between the AS-group and the control group in terms of risk of stenocardia development ($p > 0.05$).

Conclusion. The risk of exertional stenocardia in patients with AS was not higher than that in individuals without SpA. However, patients with AS have higher risk of myocardial infarction than those without SpA. PsA patients have increased risk of CAD development comparing to healthy controls and individuals with AS.

Key words: coronary artery disease, myocardial infarction, stenocardia, arterial hypertension, cardiovascular risk, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, C-reactive protein, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensive therapy

Введение

Сердечно-сосудистые события являются лидирующей причиной смерти больных с анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) [1–4]. Несмотря на появление в 2015 г. Европейских рекомендаций по мониторингу сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах (СпА) [5], многие вопросы, касающиеся патологии сердечно-сосудистой системы при АС и ПсА, нуждаются в уточнении. Так, у больных СпА недостаточно изучена структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Имеющиеся данные противоречивы и не описывают закономерности развития поражения сердечно-сосудистой системы при СпА, отличающие их от общей популяции. В исследовании S. Vroghy и соавт. (2012) [6] продемонстрировано отсутствие увеличения частоты фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и инфарктов мозга у больных АС, а в исследованиях S. Nap и соавт. (2006) и С. Naeon и соавт. (2015) показано увеличение риска инфаркта миокарда при АС [2, 3]. Наше собственное исследование (И.З. Гайдукова и соавт., 2015 г.) не показало повышения сердечно-сосудистой смертности при АС, но продемонстрировало ее повышение у больных ПсА [7]. Для пациентов со СпА нет четких данных о встречаемости сердечно-сосудистых рисков [8–11]. Таким образом, изучение структуры сердечно-сосудистой заболеваемости при СпА остается актуальной проблемой.

Цель настоящей работы — оценка частоты появления новых случаев ишемической болезни сердца у больных АС и ПсА манифестных сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Дизайн работы

Настоящая работа выполнена на основании данных, полученных в ходе проспективного когортного одноцентрового исследования по изучению функционального статуса, активности и сопутствующей патологии (включая сердечно-сосудистую заболеваемость) пациентов со СпА, инициированного в 2004 г. на базе ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов), в последующем зарегистрированного как «ПРОГрамма монитОринга активности и функционального статуса пациЕнтов со Спондилоартритами в Саратовской области (ПРОГРЕСС) — проспективное когортное одноцентровое исследование» (регистрация на сайте www.citis.ru № 01201376830 от 09.12.2013). В период с 2004 по 2015 г. в исследование были включены 676 пациентов со СпА, госпитализированных или консультировавшихся амбулаторно на базе ревматологического отделения, не имевших

манифестной сердечно-сосудистой патологии на момент включения, кроме контролируемой артериальной гипертензии I–II стадии. За 10 лет наблюдения 313 пациентов выбыли из исследования в связи с потерей контакта или по другим причинам, у 363 пациентов собирали данные через 1, 4 года и 10 лет, из них у 209 пациентов — ежегодно.

По материалам исследования создана открытая база данных (свидетельство Роспатента о государственной регистрации базы данных № 2014620990 от 10.07.2014), на основании которой выполнены расчеты, представленные в настоящей работе.

Одобрение этического комитета

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Обследуемая популяция

В исследование включили пациентов с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС [12], и пациентов с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis, 2006) для ПсА [13]. Добровольцы без АС, ПсА и сердечно-сосудистых заболеваний составили группу сравнения.

Из 676 пациентов исследования ПРОГРЕСС, включенных исходно, 363 пациента наблюдались в центре в течение 10 лет, из них 238 — с диагнозом АС, 109 — с диагнозом ПсА. Шестнадцать больных одновременно соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС (1984) [12] и критериям ПсА CASPAR [13], поэтому их данные анализировали отдельно, и в настоящей работе они не представлены.

Клиническая характеристика пациентов со СпА и здоровых лиц, включенных в анализ 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемости, представлена в табл. 1.

Все пациенты с АС и ПсА за 10-летний период наблюдения принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), индекс приема НПВП ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для указанного периода интереса составил 40 [20; 80] %, т. е. в среднем пациенты за 10 лет приняли 40 % от максимально возможной для данного периода суммарной дозы. В группе АС 35 (14,1 %) больных принимали метотрексат 7,5–25,0 мг/нед, 124 (52,1 %) — сульфасалазин 2,0–3,0 г/сут, 5 (2,1 %) — лефлуномид 20 мг/сут, 5 (2,1 %) — комбинированную терапию метотрексатом и сульфасалазином, 54 (22,8 %) — глюкокортикоиды внутрь в дозе 7,5–10,0 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте. В группе ПсА 35 (32,1 %) больных принимали глюкокортикоиды внутрь по 7,5–10,0 мг/сут,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов со спондилоартритами и лиц группы контроля, включенных в анализ 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемости (данные на момент начала наблюдения)

Показатель	Спондилоартрит, <i>n</i> = 363	Анкилозирующий спондилит, <i>n</i> = 238	Псориатический артрит, <i>n</i> = 109	Контрольная группа, <i>n</i> = 150
Возраст, (М ± SD) лет	40,1 ± 14,1	40,0 ± 11,4	40,5 ± 10,6	39,0 ± 11,2
Мужской пол, <i>n</i> (%)	253 (69,7)*.**	212 (76,25)*.**	41 (48,2)	84 (56)
Длительность заболевания, (М ± SD) лет	13,9 ± 11,2	13,7 ± 10,03	14,8 ± 14,4	—
Возраст начала заболевания, (М ± SD) лет	27,1 ± 11,0	26,33 ± 10,1	29,5 ± 13,1	—
Возраст постановки диагноза, (М ± SD) лет	33,9 ± 11,5	34,8 ± 10,8	33,4 ± 13,6	—
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	56 (15,4)	32 (11,5)**	24 (28,2)*	22 (14,7)
Курение, <i>n</i> (%)	181 (49,8)*	151 (54,31)*.**	30 (35,2)	40 (26,7)

Примечание. «—» — отсутствие данных. *Статистически значимые различия при сравнении с распределением лиц группы сравнения (точный критерий Фишера), $p < 0,001$. **Статистически значимые различия при сравнении с составом больных псориатическим артритом, $p < 0,001$. По возрасту, длительности заболевания, возрасту начала заболевания, возрасту постановки диагноза показатели всех групп сопоставимы, $p > 0,05$ для всех.

75 (68,8 %) — метотрексат в дозе 7,5–25,0 мг/нед, 24 (22,0 %) — сульфасалазин 2,0–3,0 г/сут, 6 (5,5 %) — лефлуномид 20 мг/сут, 5 (4,58 %) — комбинированную терапию метотрексатом и сульфасалазином. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α) получали 39 (16,4 %) пациентов с АС и 11 (10,9 %) — с ПсА. Лекарственная терапия артериальной гипертензии указана в табл. 2.

В качестве лиц группы контроля в исследование ПРОГРЕСС были включены 182 здоровых добровольца, из них с 32 был потерян контакт, 150 человек продолжили наблюдение в течение 10 лет.

Определение ишемической болезни сердца, оценка активности спондилоартритов и факторов сердечно-сосудистого риска

Оценивали документально подтвержденные кардиологом случаи ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардия напряжения, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда).

Учитывали наличие факторов сердечно-сосудистого риска: возраст (55 лет и старше для мужчин и 60 лет и старше для женщин), мужской пол, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых событий, курение в настоящий момент и в анамнезе. Определяли и учитывали уровень общего холестерина сыворотки крови, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Рассчитывали индекс массы тела как отношение массы тела в килограммах к возведенному в квадрат росту в метрах.

Для оценки активности болезни рассчитывали индексы активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [14], ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [15], DAS 4 (Disease Activity Score) [16], скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ) (высокочувствительным методом, аппарат Hittachi).

Таблица 2. Антигипертензивная терапия пациентов с контролируемой артериальной гипертензией на момент включения в исследование, *n* = 56

Препараты	Число пациентов, получающих препарат, <i>n</i>	%
Диуретики	16	28,57
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	31	55,3
β-блокаторы	22	39,28
Блокаторы кальциевых каналов	6	10,71
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β-блокаторы	11	19,64
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов	8	14,2
Диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	26	46,42

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS 17 и Statistica Graph Pad Prism. Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — 1-й и 3-й квартили. Для сравнения 2 групп с нормальным распределением количественного признака определяли t -критерий Стьюдента

для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), парный t -тест для зависимых групп. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. Сравнение частоты появления артериальной гипертензии изучали с применением метода Манталя–Кокса (log-rank Mantel-Cox test). Рассчитывали отношение рисков (RR) развития артериальной гипертензии и отношение шансов для артериальной гипертензии для разных групп пациентов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [17].

Результаты

За 10 лет наблюдения за больными СпА, не имевшими сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения в исследование, новые случаи ИБС были зарегистрированы у 64 из 278 пациентов с АС и у 16 из 150 лиц группы сравнения, $p = 0,0017$ (двусторонний точный критерий Фишера), и у 35 пациентов с ПсА ($n = 85$), что значимо превышало показатели лиц группы сравнения и показатели лиц с АС, $p < 0,0001$ для попарного сравнения (двусторонний тест Фишера). Распределение новых случаев инфаркта миокарда и стенокардии напряжения у больных СпА и здоровых лиц представлено в табл. 3.

Таблица 3. Число новых случаев стенокардии напряжения и инфаркта миокарда у больных спондилоартритами и здоровых лиц за 10 лет наблюдения (n (%))

Заболевание	Анкилозирующий спондилит, $n = 278$	Псориатический артрит, $n = 85$	Контрольная группа, $n = 150$
Стенокардия напряжения	36 (12,9)	22 (25,9)	14 (9,3)
Инфаркт миокарда	28 (10,1)	13 (15,3)	2 (1,3)

Риск развития ИБС у больных ПсА превосходил таковой у лиц группы контроля: RR 4,16 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,36–7,33) (рис. 1).

Частота появления стенокардии у больных ПсА превосходила частоту ее развития у лиц группы сравнения, $p = 0,002$ (двусторонний тест Фишера). RR развития стенокардии у больных ПсА составил 2,65 (95 % ДИ 1,42–4,93), у пациентов с АС – 1,28 (95 % ДИ 0,9–2,3) (рис. 2).

Частота развития инфаркта миокарда у больных АС превосходила таковую у лиц группы контроля, $p = 0,0015$ (двусторонний тест Фишера). У больных ПсА число новых случаев инфаркта миокарда превосходило число аналогичных случаев у лиц группы контроля, $p < 0,0001$ (двусторонний тест Фишера).

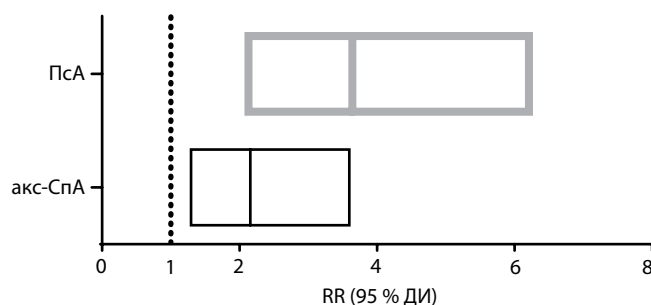


Рис. 1. Относительный риск (RR) развития ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. ДИ – доверительный интервал

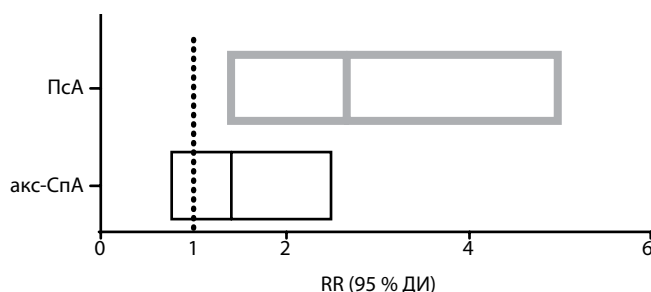


Рис. 2. Относительный риск (RR) развития стенокардии напряжения у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. ДИ – доверительный интервал

RR развития инфаркта миокарда относительно здоровых лиц был повышен как у больных АС (RR 4,98; 95 % ДИ 1,54–6,12), так и у пациентов с ПсА (RR 5,2; 95 % ДИ 2,4–7,8).

Так как в анализируемой нами выборке были случаи потери контакта как с пациентами, так и с лицами группы контроля, нельзя исключить возможность наличия патологических изменений, в том числе и тяжелых, именно среди лиц, с которыми потерян контакт. В связи с этим мы сочли необходимым выполнить сравнительный анализ встречаемости ИБС, стенокардии и инфаркта миокарда с ожидаемыми популяционными значениями и ожидаемыми значениями для больных АС (по данным европейских метаанализов) [22–26]. Сравнение частоты появления ИБС с применением log-rank Mantel-Cox test и log-rank test for trend показало различия между частотой появления ИБС у лиц без СпА, пациентов с АС и ПсА, $p < 0,0001$. Ниже представлены кривые Каплана–Майера, демонстрирующие данные различия (рис. 3).

Установлена большая встречаемость инфаркта миокарда у больных АС по сравнению с ожидаемыми популяционными значениями (6,4 %), $p = 0,02$, и по сравнению с ожидаемой заболеваемостью инфарктом миокарда у больных АС в европейской популяции (1,8 %), $p < 0,001$.

Обсуждение

Настоящая работа показала повышение риска развития ИБС при СпА, продемонстрировав неоднородность заболеваемости ИБС при разных типах СпА.

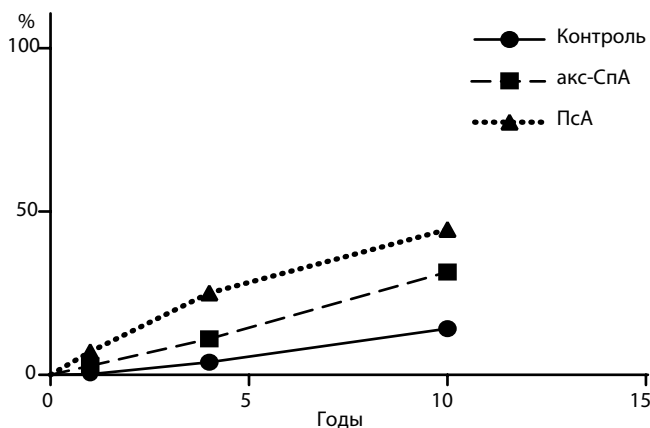


Рис. 3. Относительная частота (%) появления новых случаев ишемической болезни сердца у лиц без спондилоартритов (контроль), лиц с анкилозирующим спондилитом и больных псориазом (ПсА), кривые Каплана–Майера

В целом полученные нами данные согласуются с работами, в которых отмечалось повышение сердечно-сосудистой заболеваемости при АС и ПсА, в частности с одним из первых исследований, показавшим повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СпА, — работой С. Nan и соавт. (2006) [2]. Немного позже (2010) М. Peters и соавт. показали, что наличие инфаркта миокарда у больных с АС наблюдается в 4,4 % случаев, в то время как в сопоставимой по факторам сердечно-сосудистого риска популяции лиц без артрита инфаркт миокарда был выявлен только в 1,2 % случаев [20]. По данным шведского популяционного исследования [21], у больных АС ($n = 935$) установлено более частое, чем в популяции, развитие ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета, атриовентрикулярных блокад. При наличии ИБС инфаркт миокарда чаще развивался у лиц с АС, чем без него [21]. В метаанализе, выполненном S. Mathieu и соавт. (2011), была показана тенденция к увеличению риска инфаркта миокарда при АС [21]. Статистической значимости различия с популяцией не достигли — у лиц группы контроля ($n = 82745$) инфаркт миокарда встречался в 4,6 % случаев, у пациентов с АС ($n = 3279$) — в 7,4 % случаев. Метаанализ S. Mathieu и соавт. (2015) показал больший риск возникновения инфаркта миокарда и инфаркта мозга у больных АС (RR 1,6; 95 % ДИ 1,6–11,0 %) [22, 23]. Трехкратное повышение сердечно-сосудистой заболеваемости при АС показано в исследовании К.А. Wright и соавт. (2015) и S.C. Heslinga и соавт. (2015) [5]. Интересно, что при дебюте АС в среднем возрасте повышение сердечно-сосудистого риска наблюдается через 5 лет от начала заболевания

[24]. Следует признать, что все перечисленные работы включали разнородные выборки пациентов, которым был установлен диагноз АС, в том числе при наличии псориаза и воспалительных заболеваний кишечника, что несколько уменьшает их значимость, так как данные выборки не могут трактоваться как выборки больных только с АС.

Если анализировать данные по сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ПсА, то, как и при АС, отмечается постепенное увеличение количества работ, показывающих повышение сердечно-сосудистого риска у больных ПсА. D. Gladman и соавт. (1978, 1998) показали, что смертность при ПсА превышает популяционную на 65 % у мужчин и на 59 % у женщин, а преобладающей причиной смерти являются сердечно-сосудистые события. Противоречат указанным работам несколько исследований [25, 26], в том числе и работа S. Kondratiouk и соавт. (2008), в которой не выявлено повышения частоты атеротромбоза у больных ПсА [26]. Из факторов риска авторы отметили наличие у больных повышения артериального давления и индекса массы тела по сравнению с общей популяцией при отсутствии изменений уровня общего холестерина и глюкозы крови [26]. Не было установлено повышение риска смерти у пациентов с ПсА в популяции Великобритании (1985–2007): из 453 больных умерли 37 [25].

Выполненное нами исследование согласуется с вышеперечисленными работами — показано повышение риска развития ИБС у больных АС и ПсА без сердечно-сосудистых заболеваний. Преимуществами представленной нами работы явились проспективный характер наблюдения за пациентами, отдельный анализ сердечно-сосудистой заболеваемости для аксиальных форм спондилоартритов (АС) и периферических спондилоартритов (ПсА), что позволило установить повышение риска развития ИБС у больных ПсА по сравнению с АС за счет нефатальных инфарктов миокарда. Выявленные данные представляются важными для клинической практики, так как позволяют расценивать пациентов с АС и ПсА как лиц с повышенным риском развития ИБС.

Заключение

Риск развития стенокардии напряжения у больных АС не превышает аналогичный у лиц без СпА. При этом пациенты с АС имеют больший риск развития ИБС и инфаркта миокарда, чем лица без СпА. Больные ПсА имеют больший риск развития ИБС как по сравнению со здоровыми, так и с лицами, страдающими АС.

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

1. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;(4):4–13. [Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. The prevalence of rheumatic diseases in populations of the adult population of Russia and the United States. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2008;(4):4–13. (In Russ.)].
2. Han C., Robinson D.W. Jr., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006;33(11):2167–72.
3. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P. et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. Ann Intern Med 2015;163(6):409–16.
4. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология 2012;(2):100–5. [Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Poddubnyy D.A. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2012;(2):100–5. (In Russ.)].
5. Heslinqa S.C., Van den Oever I.A., Van Sijl A.M. et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. BMC Musculoskelet Disord 2015;16:80.
6. Brophy S., Cooksey R., Atkinson M. et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis – a retrospective cohort study using routine data. Semin Arthritis Rheum 2012;42(2):140–5.
7. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лебединская О.А. и др. Кардиоваскулярная заболеваемость и смертность при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите – результаты одноцентрового четырехлетнего наблюдения. Практическая медицина 2015;3–2(88):123–9. [Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Lebedinskaya O.A. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis – the results of a single-site four-year follow-up. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2015;3–2(88):123–9. (In Russ.)].
8. Sundström B., Johansson G., Johansson I., Wällberg-Jonsson S. Modifiable cardiovascular risk factors in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2014;33(1):111–7.
9. Berg I.J., Semb A.G., van der Heijde D. et al. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. Semin Arthritis Rheum 2014;44(3):309–13.
10. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Традиционные и новые факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева). Терапевтический архив 2007;79(5):20–4. [Poddubnyy D.A., Rebrov A.P. Traditional and new risk factors for cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis (ankylosing spondylitis). Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2007;79(5):20–4. (In Russ.)].
11. Brooks W.B., Jordan J.S., Divine G.W. et al. The impact of psychologic factors on measurement of functional status. Assessment of the sickness impact profile. Med Care 1990;28(9):793–804.
12. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27(4):361–8.
13. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54(8):2665–73.
14. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21(12):2286–91.
15. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Development of an ASAS endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68(1):18–24.
16. Wells G., Becker J.C., Teng J. et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis 2009;68(6):954–60.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Moscow: MediaSfera, 2002. (In Russ.)].
18. Heredia E., Zhu B., Lefevre C. et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. Edson- J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(5):955–63.
19. Favarato M.H., Mease P., Gonçalves C.R. et al. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2014;32(2):182–7.
20. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2004;34(3):585–92.
21. Mathieu S., Gossec L., Dougados M., Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(4):557–63.
22. Mathieu S., Soubrier M. Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis. Presse Med 2015;44(9):907–11.
23. Mathieu S., Pereira B., Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2015;44(5):551–5.
24. Hung Y.M., Chang M.P., Wei J.C. et al. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016;95(18):e3596.
25. Buckley C., Cavill C., Taylor G. et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. J Rheumatol 2010;37(10):2141–4.
26. Kondratiouk S., Udaltsova M., Klatsky A.L. Associations of psoriatic arthritis and cardiovascular conditions in a large population. Perm J 2008;12(4):4–8.

ДИСЛИПИДЕМИИ И ИХ АССОЦИИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ИССЛЕДОВАНИЕ МЕРИДИАН-РО)

Е.В. Филиппов, С.С. Якушин, В.С. Петров

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

Контакты: Евгений Владимирович Филиппов dr.philippov@gmail.com

Цель исследования — изучить частоту возникновения нарушений липидного обмена и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в неорганизованной популяции Рязанского региона в возрасте 25–64 года.

Материалы и методы. Исследование МЕРИДИАН-РО проводилось как проспективное когортное кросс-секционное и включало изучение биохимических образцов и опрос пациентов с помощью стандартизированного опросника. В исследование с 2011 г. были включены 1622 человека (1220 — из города, 402 — из села) в возрасте 25–64 года (средний возраст $43,4 \pm 11,4$ года), из них 46,2 % были мужского пола, 53,8 % — женского. Пациентов наблюдали в течение 36 мес, ежегодно оценивая конечные точки. Дислипидемию устанавливали при уровне общего холестерина > 5 ммоль/л и/или липопротеидов низкой плотности $> 2,5$ ммоль/л.

Результаты. Распространенность дислипидемии у населения Рязанской области составила 84,1 % (81,4 % — в городе, 89,3 % — в селе; $p = 0,0001$). Установлено, что повышение аполипопротеина В > 180 мг/дл ассоциировалось с повышением риска > 5 % по шкале SCORE (отношение рисков (ОР) 1,81; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,61–2,03), сахарным диабетом (ОР 1,87; 95 % ДИ 1,38–2,54), артериальной гипертензией (ОР 1,44; 95 % ДИ 1,29–1,60), хронической болезнью почек (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,28–2,62), болезнями желудочно-кишечного тракта (ОР 1,12; 95 % ДИ 1,02–1,24), а также комбинированной точкой ишемической болезни сердца/инсульт/инфаркт миокарда (ОР 1,61; 95 % ДИ 1,05–2,46). Повышение общего холестерина > 5 ммоль/л или липопротеидов низкой плотности $> 2,5$ ммоль/л также ассоциировалось с артериальной гипертензией (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,08–1,51), хронической болезнью почек (ОР 1,97; 95 % ДИ 1,04–3,71) и дорсопатией. Связи с ишемической болезнью сердца/инсультом/инфарктом миокарда не отмечено (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,51–1,56). Аполипопротеин В повышал риск смерти от всех причин (отношение шансов (ОШ) 3,98; 95 % ДИ 1,48–10,70; $p = 0,006$) и комбинированной конечной точки (ОШ 7,12; 95 % ДИ 3,26–15,57; $p = 0,0001$).

Заключение. Частота дислипидемий в Рязанском регионе была высокой и составила 84,1 %. Неблагоприятные исходы ХНИЗ в исследовании МЕРИДИАН-РО ассоциировались с повышенным уровнем аполипопротеина В, что следует учитывать при оценке атерогенных дислипидемий.

Ключевые слова: дислипидемии, хронические неинфекционные заболевания, аполипопротеин, холестерин, профилактика, исходы неинфекционных заболеваний, липопротеиды низкой плотности, трудоспособное население, эпидемиология, факторы риска

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40

DYSLIPIDEMIAS AND THEIR ASSOCIATION WITH CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES (MERIDIAN-RO STUDY)

E.V. Filippov, S.S. Yakushin, V.S. Petrov

Acad. I.P. Pavlov Ryazan' State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya St., Ryazan' 390026, Russia

Objective: to study the frequency of lipid disorders and their association with chronic non-communicable diseases (NCD) in the unorganized population of Ryazan' region 25–64 yo.

Materials and methods. The study was conducted as a prospective cohort with a cross-sectional retrospective and included the study of biochemical samples, an electrocardiogram and a survey using a standardized questionnaire. In a study in 1622 people were included in 2011 (1220 — city, 402 — rural) in the 25–64 years of age (mean age — 43.4 ± 11.4 years), of which, 42.6 % were male, 53.8 % — female. The cohort was observed 36 months, annually evaluated endpoints. Dyslipidemia was considered as total cholesterol greater than 5 mmol/L and/or low density lipoprotein more than 2.5 mmol/L.

Results. The prevalence of dyslipidemia in the population of the Ryazan region was 84.1 % (81.4 % — the city, 89.3 % — the village, $p = 0.0001$). It was found that an increase in apolipoprotein B, more than 180 mg/dL was associated with an increased risk of more than 5 % on the SCORE (OR 1.81, 95 % CI 1.61–2.03), diabetes (OR 1.87, 95 % CI 1.38–2.54), hypertension (OR 1.44, 95 % CI 1.29–1.60), CKD (OR 1.83, 95 % CI 1.28–2.62), gastrointestinal diseases (OR 1.12, 95 % CI 1.02–1.24), and ischemic heart disease/stroke/myocardial infarction combined point (OR 1.61, 95 % CI 1.05–2.46). Increased total cholesterol greater than 5 mmol/L or low-density lipoprotein

cholesterol greater than 2.5 mmol/L was also associated with hypertension (OR 1.28, 95 % CI 1.08–1.51), CKD (OR 1.97, 95 % CI 1.04–3.71) and dorsopathy. Links with ischemic heart disease/stroke/myocardial infarction has been received (OR 0.89, 95 % CI 0.51–1.56). Ups increased the risk of death from all causes (RR 3.98, 95 % CI 1.48–10.70, $p = 0.006$) and the combined endpoint (RR 7.12, 95 % CI 3.26–15.57, $p = 0.0001$).

Conclusion. The frequency of dyslipidemia in the Ryazan' region was high and amounted to 84.1 %. Adverse outcomes of NCD associated with elevated levels of apoB in the MERIDIAN-RO study, which should be considered when assessing the atherogenic dyslipidemia.

Key words: dyslipidemia, non-communicable diseases, apolipoprotein, cholesterol, prevention, consequences of non-communicable diseases, low density lipoprotein, working-age population, epidemiology, risk factors

Введение

Липиды составляют около 70 % сухого вещества плазмы [1]. Нарушения в функционировании липидной транспортной системы или повышение уровня одного из ее компонентов, как правило общего холестерина (ХС) крови и/или ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), является проявлением дислипидемии [2].

Данные многочисленных исследований подтвердили наличие связи между дислипидемиями, инфарктом миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертностью [3, 4]. Связь концентрации общего ХС и ЛПНП с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у мужчин, так и у женщин установлена давно [4]. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования (55 000 смертей от заболеваний сердца и сосудов), концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня артериального давления (АД) [5].

Снижение уровня ХС в общей популяции значимо уменьшает вероятность развития новых случаев ИБС. Уменьшение концентрации общего ХС в крови всего на 1 % ведет к снижению риска развития различных форм заболевания на 2,5 % [3]. Так, в США с 1968 г. смертность, связанная с ИБС, снизилась на 30 %. Это, помимо других причин, объясняется уменьшением концентрации сывороточного ХС у населения страны на 0,6–0,8 ммоль/л [6–8].

Другие показатели липидного обмена также важны при оценке риска. Так, аполипопротеины А и В (АпоА1 и АпоВ), а особенно их соотношение (АпоВ/АпоА1) > 1 повышают атерогенность сыворотки, а АпоВ/АпоА1 < 1, наоборот, снижает. Исследование INTERHEART показало, что риск ИМ увеличивается более чем в 3 раза при АпоВ/АпоА1 > 1 [9]. Кроме того, АпоВ является более точным показателем дислипидемии, чем ЛПНП, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией [10]. Это связано с меньшим количеством ошибок при измерении АпоВ по сравнению с анализом ЛПНП [10].

Несмотря на большое количество исследований дислипидемий в разных странах, в ряде регионов России реальная ситуация по частоте возникновения дислипидемий, их региональным особенностям остается неясной [3, 4]. Исследование ЭССЕ-РФ, проведенное

в 11 регионах нашей страны, показало, что уровень холестерина был повышен в среднем у 57,6 % трудоспособного населения [11]. Данные по частоте гиперхолестеринемии в регионах, вошедших в этот проект, варьировали от $50,1 \pm 1,25$ % в Кемеровской области до $67,6 \pm 1,39$ % в Воронежской области [12]. Такая вариабельность распространенности данного показателя может быть связана с характером питания, социально-экономическими условиями и другими причинами, что свидетельствует о необходимости изучения дислипидемий в регионах.

Цель исследования – изучить частоту нарушений липидного обмена и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в неорганизованной популяции Рязанского региона в возрасте 25–64 года.

Материалы и методы

Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области – МЕРИДИАН-РО – проводилось в соответствии с протоколом исследования, который был утвержден локальным этическим комитетом и Российским кардиологическим обществом, соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), утвержденной на 18-й Генеральной ассамблее ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.), с изменениями 59-й Генеральной ассамблеи ВМА (Сеул, Республика Корея, октябрь 2008 г.), и стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Исследование проводилось как проспективное когортное наблюдательное. Объектом послужила выборка из неорганизованного городского и сельского населения Рязанской области в возрасте 25–64 года.

Отбор лиц в исследование осуществляли в 3 этапа. На 1-м этапе из всех поликлиник, обслуживающих население г. Рязани, случайным образом были отобраны 4. На 2-м этапе в каждой отобранной поликлинике случайным образом было выбрано по 6 врачебных участков с населением в среднем 1500 (1200–1700) человек. На 3-м этапе на каждом участке была проведена пошаговая рандомизация (улица, дом, квартира) с шагом 20. Таким образом, с одного участка в исследование были отобраны 75–80 человек. В каждой квартире

как возможный участник исследования расценивался только один человек в возрасте 25–64 лет. Отбор проводили по дню и месяцу рождения независимо от года. Отбирался тот человек, который родился позже (по дате рождения). В исследование включали граждан, подписавших информированное согласие.

Для обследования сельского населения случайным образом были отобраны 1 село и 2 деревни в Захаровском районе Рязанской области. Среди всего населения села и прилегающих территорий в возрасте 25–64 лет были случайным образом выбраны 600 человек для возможного участия в исследовании. С учетом небольшого количества населения рандомизация была осуществлена в программе Excel 2011 (в которую было включено все население села и обеих деревень) с помощью функции СЛУЧМЕЖДУ с шагом 5. В каждом домохозяйстве как возможный участник исследования расценивался только 1 человек в возрасте 25–64 года. Отбор проводили по дню и месяцу рождения независимо от года. Отбирался тот человек, который родился позже (по дате рождения). В исследование включали граждан, подписавших информированное согласие.

Организация исследования МЕРИДИАН-РО более подробно описана ранее [13].

У всех включенных в исследование пациентов проводили анкетирование по стандартизированному опроснику, построенному по модульному типу и разработанному на основе международных методик.

После опроса лица, включенные в исследование, проходили дополнительное обследование, включающее в том числе забор крови из локтевой вены натощак после голодания в течение 12 ч. Кровь центрифугировали на месте забора по стандартной методике и отправляли в термоконтейнерах в локальную лабораторию ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», (Рязань), или замораживали и хранили при температуре не выше -20°C до момента отправки в центральную лабораторию ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва). Биологические образцы хранили локально не более 6 мес и отправляли в центральную лабораторию каждые 2 мес в термоконтейнерах, время транспортировки не превышало 5 ч.

Лаборатории проводили контроль качества и стандартизацию в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, что было подтверждено соответствующими сертификатами.

Липидный спектр оценивали по стандартной методике на оборудовании Abbott Architect c8000, использовали диагностические наборы фирмы Abbott Diagnostic (США). Показатели ХС, триглицеридов (ТГ), ЛПНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли в лаборатории ОККД (Рязань), АпоА1,

АпоВ, липопротеин (а) (ЛП (а)) — в лаборатории ГНИЦ профилактической медицины (Москва).

Повышенным считался уровень $\text{ХС} \geq 5$ ммоль/л, $\text{ЛПНП} \geq 2,5$ ммоль/л, $\text{АпоВ} \geq 180$ мг/дл. Уровень $\text{ЛПНП} \geq 2,5$ ммоль/л как повышенный был установлен исходя из тех данных, что 74,2 % популяции имели повышенный риск по шкале SCORE. Концентрация $\text{ЛПНП} < 2,5$ ммоль/л является целевой для лиц высокого и очень высокого риска, а лицам умеренного риска при наличии $\text{ЛПНП} \geq 2,5$ ммоль/л могут быть назначены лекарственные препараты [14].

Оценку риска проводили с помощью апробированной в России системы суммарного кардиоваскулярного риска по шкале SCORE [15] у всех обследованных лиц. Из анализа исключали лиц с наличием доказанных заболеваний, связанных с атеросклерозом.

ХНИЗ определяли с помощью стандартизированного опросника с обязательным подтверждением медицинской документацией.

Проспективное наблюдение за лицами, включенными в исследование. Наблюдение за обследованными лицами и сбор конечных точек продолжали в течение 36 мес. Настоящие конечные точки получены на 10.01.2015, медиана периода наблюдения составила 19,5 (15,5–22,5) мес. За конечные точки были приняты смерть от любых причин и комбинированная конечная точка, которая включила: смерть от любых причин + нефатальный инсульт любой этиологии + нефатальный инфаркт миокарда + реваскуляризация коронарных артерий. Данные по конечным точкам были получены путем прямого и непрямого контакта. В исследовании все случаи смерти были подтверждены медицинской документацией. Данные о летальности члена когорты также фиксировались в первичной документации.

Описание методов статистической обработки данных. Введенная база данных по окончании исследования была подвергнута нескольким проверкам. Ошибки ввода данных были исправлены перед началом статистической обработки. Использовали стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, либо точный критерий Фишера, или тест χ^2 . Дополнительно при необходимости рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ). При оценке относительного риска (ОР) использовали модель риска или модель Манталя–Гензеля, а также методы мультиномиальной логистической регрессии. При оценке конечных точек использовали метод регрессии пропорциональных рисков Кокса. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2011. Данные были стандартизированы по возрасту в соответствии с Европейским стандартом (Европейской стандартной популяцией) [16].

Результаты

В исследование МЕРИДИАН-РО случайным образом были включены 1622 человека в возрасте 25–64 года — 1220 (75,2 %) городского и 402 (24,8 %) — сельского, что близко к соотношению этих показателей по данным РязаньСтата (73,2 и 26,8 % соответственно, $p > 0,05$). Среди включенных в исследование было 46,2 % мужчин и 53,8 % женщин (средний возраст $43,4 \pm 11,4$ года). Распределение по полу и возрасту в выборке соответствовало данному показателю в среднем по Рязанской области ($p > 0,05$).

Распределение мужчин и женщин в городе и сельской местности по возрасту также соответствовало официальным данным РязаньСтата [17].

Среди всех обследованных граждан 1390 (85,5 %) были работающими, 27 (1,7 %) имели инвалидность. Высшее учебное заведение закончил 631 (38,9 %) человек, среднее специальное образование имели 506 (31,2 %) человек. В браке состояли 1049 (64,7 %) человек. Низкий риск по шкале SCORE имели 25,8 % обследованных лиц, средний — 54,9 %, высокий и очень высокий — 19,3 %. Отклик на обследование составил 81,2 %.

При оценке уровней липидных показателей было выявлено, что средний уровень общего ХС и ЛПНП в выборке был повышен ($5,28 \pm 1,08$ и $3,37 \pm 0,92$ ммоль/л соответственно). При разделении выборки в зависимости от пола было выявлено, что у женщин был значимо выше средний уровень ЛПВП ($1,38 \pm 0,36$ ммоль/л), АпоА1 ($165,3 \pm 26,1$ мг/дл) и ниже уровень ТГ ($1,23 \pm 0,51$ ммоль/л) (табл. 1).

При оценке липидов у городской и сельской выборки было выявлено, что хуже липидный спектр у лиц, проживающих в сельской местности. Это связано с более высоким средним уровнем ХС ($5,48 \pm 1,18$ ммоль/л), ЛПНП ($3,56 \pm 0,96$ ммоль/л) и АпоВ ($103,8 \pm 28,3$ мг/дл), $p < 0,05$. Эти данные отражены в табл. 2.

Повышенные значения общего ХС > 5 ммоль/л отмечали у 58,1 % обследованных, общего ХС > 5 ммоль/л или ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л — у 84,1 % населения. АпоВ был повышен в 42,0 % случаев.

Частота повышенного ХС в различных возрастных группах в зависимости от места проживания представлена в табл. 3. Анализ полученных данных показал, что гиперхолестеринемия чаще встречалась у женщин, однако данные получены на границе статистической значимости (60,0 % против 55,9 %, $p = 0,050$). Такие же тенденции прослеживаются среди лиц мужского и женского пола в городе ($p = 0,0175$) и селе ($p = 0,044$). В сельской местности также частота повышенного ХС была выше (56,4 % в городе против 63,2 % в селе, $p = 0,017$). Среди мужчин и женщин как в городе ($p = 0,0001$), так и в селе ($p = 0,001$) выявлена следующая тенденция: уровень ХС повышается с увеличением возраста. Следует отметить, что исходно у лиц, проживающих в сельской местности, частота гиперхолестеринемии была выше как у мужчин, так и у женщин.

Второй важный показатель дислипидемии — повышенный уровень ЛПНП. Исследование МЕРИДИАН-РО выявило высокую частоту встречаемости этого показателя во всех возрастных группах обследованных лиц независимо от пола и места проживания (табл. 4). Распространенность повышенного уровня ЛПНП среди мужчин и женщин не различалась ($p = 0,395$). Отмечалась более высокая частота встречаемости данного показателя в сельской местности (89,3 % против 81,4 %, $p = 0,0001$). Обращает внимание распространенность повышенного уровня ЛПНП в возрастной группе 25–34 года — более чем у 80 % лиц обоих полов.

Более точным показателем дислипидемии является повышение уровня АпоВ [10]. В нашем исследовании частота встречаемости этого показателя среди лиц мужского пола составила 43,5 %, женского — 40,7 % ($p = 0,113$) (табл. 5). Отмечалась большая частота этого

Таблица 1. Уровень липидных показателей в зависимости от пола

Показатель	Вся выборка	Пол		p
		мужской	женский	
ОХС, ммоль/л	$5,28 \pm 1,08$	$5,23 \pm 1,12$	$5,32 \pm 1,05$	0,0051
ЛПНП, ммоль/л	$3,37 \pm 0,92$	$3,36 \pm 0,93$	$3,38 \pm 0,92$	0,395
ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,37$	$1,25 \pm 0,37$	$1,38 \pm 0,36$	0,0001
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,92$	$1,39 \pm 0,66$	$1,23 \pm 0,51$	0,001
ЛП (а), мг/дл	$27,1 \pm 10,1$	$27,1 \pm 11,3$	$27,1 \pm 10,1$	0,884
АпоА1, мг/дл	$160,8 \pm 28,7$	$155,5 \pm 30,7$	$165,3 \pm 26,1$	0,0001
АпоВ, мг/дл	$99,5 \pm 27,6$	$100,6 \pm 27,7$	$98,5 \pm 27,5$	0,113

Примечание. Здесь и в табл. 2, 6: ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЛП (а) — липопротеин (а); АпоА1 — аполипопротеин А1; АпоВ — аполипопротеин В.

Таблица 2. Уровень липидных показателей в зависимости от места проживания

Показатель	Вся выборка	Место проживания		p
		город	село	
ОХС, ммоль/л	$5,28 \pm 1,08$	$5,21 \pm 1,04$	$5,48 \pm 1,18$	0,002
ЛПНП, ммоль/л	$3,37 \pm 0,92$	$3,30 \pm 0,89$	$3,56 \pm 0,96$	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,37$	$1,32 \pm 0,37$	$1,31 \pm 0,38$	0,595
ТГ, ммоль/л	$1,31 \pm 0,92$	$1,29 \pm 0,49$	$1,36 \pm 0,50$	0,077
ЛП (а), мг/дл	$27,1 \pm 10,1$	$25,9 \pm 11,2$	$30,7 \pm 11,9$	0,475
АпоА1, мг/дл	$160,8 \pm 28,7$	$160,1 \pm 28,2$	$162,7 \pm 30,3$	0,015
АпоВ, мг/дл	$99,5 \pm 27,6$	$98,0 \pm 27,2$	$103,8 \pm 28,3$	0,001

Таблица 3. Распространенность гиперхолестеринемии в зависимости от возраста и места проживания (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Город			
25–34	36,6	38,8	37,7
35–44	55,6	49,0	52,1
45–54	65,9	67,2	66,7
55–64	64,3	74,6	70,5
Всего	54,3	58,1	56,4
Село			
25–34	46,8	56,1	51,1
35–44	48,0	52,3	50,0
45–54	71,2	76,7	73,9
55–64	73,8	72,9	79,3
Всего	60,1	66,2	63,2
Вся выборка			
25–34	38,9	42,2	40,5
35–44	53,5	49,7	51,6
45–54	67,5	69,6	68,7
55–64	66,9	74,2	71,2
Всего	55,9	60,0	58,1

показателя среди женщин, проживающих в сельской местности, независимо от возраста ($p = 0,0001$). У мужчин такой закономерности выявлено не было (50,0 % против 41,1 %, $p = 0,090$). Распространенность повышенного АпоВ увеличивалась с возрастом, достигая 55,7 % в возрастной группе 55–64 года. В сельской местности частота встречаемости данного показателя была выше, чем в городе (50,0 % против 39,3 %, $p = 0,0001$).

Ассоциации показателей неблагоприятного липидного профиля с некоторыми хроническими симптомами/ХНИЗ представлены в табл. 6. Из нее следует, что повышенный уровень ХС или ЛПНП ассоциирован с наличием артериальной гипертензии, хронической болезни почек (ХБП), высокого риска по шкале SCORE и дорсопатии. Повышенный АпоВ ассоциировался с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ИБС/ИМ/инсультом, болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ХБП, дорсопатией и высоким риском по шкале SCORE.

Связь дислипидемий с неблагоприятными исходами была оценена через 36 мес. За это время зарегистрировано 24 (1,5 %) случая смерти от всех причин, 17 (1,0 %) инсультов, 25 (1,5 %) ИМ и 15 (0,9 %) реваскуляризации коронарных артерий.

При оценке связи данного фактора риска со смертью от всех причин было выявлено, что в группе умерших

Таблица 4. Распространенность повышенного уровня липопротеидов низкой плотности в зависимости от возраста и места проживания (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Город			
25–34	65,9	69,1	67,5
35–44	83,7	81,9	82,7
45–54	90,6	87,0	88,6
55–64	87,0	88,7	88,0
Всего	80,8	81,9	81,4
Село			
25–34	80,9	80,5	80,7
35–44	94,0	84,1	89,4
45–54	96,6	91,7	94,1
55–64	90,5	91,5	91,1
Всего	90,9	87,7	89,3
Вся выборка			
25–34	69,2	71,4	70,3
35–44	86,5	82,4	84,4
45–54	92,4	88,2	90,1
55–64	87,9	89,4	88,8
Всего	83,5	83,3	83,4

было больше случаев дислипидемий по сравнению с группой живых (по общему ХС > 5 ммоль/л и/или ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л – 100,0 % против 83,9 % соответственно, $p = 0,032$; по АпоВ > 180 мг/дл – 79,2 % против 41,4 %, $p = 0,0001$). С учетом высокой частоты встречаемости дислипидемий, оцененных по общему ХС и ЛПНП в обеих группах, дальнейшего анализа их связи с неблагоприятными исходами не проводили.

Многомерный Сох-анализ пропорциональных рисков продемонстрировал связь между АпоВ > 180 мг/дл и конечной точкой (нескорректированное отношение шансов (ОШ) 5,74; 95 % ДИ 1,56–21,08; $p = 0,008$). После поправки на пол, возраст, социальный статус, место проживания, факторы риска и включения в анализ факторов по отношению правдоподобия выявлено, что АпоВ > 180 мг/дл был предиктором смерти от всех причин (ОШ 3,98; 95 % ДИ 1,48–10,70; $p = 0,006$).

Такие же результаты были получены при оценке взаимосвязи этого фактора с комбинированной конечной точкой. Установлено, что частота АпоВ > 180 мг/дл в группах развития и отсутствия конечной точки значимо различалась (90,5 % против 40,0 %, $p = 0,0001$). Нескорректированное ОШ (10,03; 95 % ДИ 4,35–23,13; $p = 0,0001$) и ОШ (7,12; 95 % ДИ 3,26–15,57; $p = 0,0001$) после поправки на ряд факторов также показали, что

Таблица 5. Распространенность повышенного уровня аполипопротеина В в зависимости от возраста и места проживания (%)

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Город			
25–34	26,2	17,6	21,9
35–44	39,3	26,8	32,7
45–54	55,1	46,3	50,2
55–64	47,8	57,6	53,8
Всего	41,1	37,9	39,3
Село			
25–34	29,8	31,7	30,7
35–44	42,0	38,6	40,4
45–54	67,8	58,3	63,0
55–64	57,1	62,7	60,4
Всего	50,0	50,0	50,0
Вся выборка			
25–34	27,0	20,4	23,7
35–44	40,0	29,5	34,7
45–54	58,9	49,4	53,7
55–64	50,3	58,9	55,7
Всего	43,5	40,7	42,0

повышенный АпоВ является предиктором развития комбинированной конечной точки.

Обсуждение

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований показали, что существует прямая связь между уровнем ХС и риском развития ИБС. Фремингемское исследование показало, что риск возникновения ИБС постепенно увеличивается при уровне ХС 4–5 ммоль/л и резко возрастает, если концентрация поднимается до 5,7–6,2 ммоль/л [18].

В исследовании МЕРИДИАН-РО была выявлена большая распространенность дислипидемии (84,1 % населения). Исследование дислипидемий у лиц старше 30 лет в России показало частоту гиперхолестеринемии на уровне 65,2 % у мужчин и 62,2 % у женщин [4].

Данные, полученные в исследовании Всемирной организации здравоохранения MONICA, показывают, что наблюдались различия в уровне ХС в разных странах, и они могли достигать 40–45 %. Распространенность гиперхолестеринемии колебалась от 1,0 и 2,1 % у мужчин и женщин соответственно в г. Каунас (Литва) до 42,4 и 35,0 % соответственно в Северной Карелии (Финляндия) [3]. Данные исследования EURICA, опубликованные в 2012 г., также показали меньшую распространенность дислипидемий – 50,5 % среди российских пациентов и 57,1 % в общей выборке исследования – по сравнению с исследованием МЕРИДИАН-РО [19]. Такая высокая частота дислипидемий в Рязанской

Таблица 6. Ассоциации между неблагоприятным липидным профилем и некоторыми хроническими симптомами/хроническими неинфекционными заболеваниями (скорректировано по ожирению, эндотелиальной функции, полу, возрасту, месту проживания)

Заболевание/симптомы	ОХС > 5 ммоль/л или ЛПНП > 2,5 ммоль/л		АпоВ > 180 мг/дл	
	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
Сахарный диабет	0,84	0,57–1,24	1,87*	1,38–2,54
Артериальная гипертензия	1,28*	1,08–1,51	1,44*	1,29–1,60
Ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда/инсульт	0,89	0,51–1,56	1,61*	1,05–2,46
Болезни желудочно-кишечного тракта	1,09	0,95–1,25	1,12*	1,02–1,24
Хроническая болезнь почек	1,97*	1,04–3,71	1,83*	1,28–2,62
Дорсопатия	1,19*	1,08–1,31	1,08*	1,02–1,15
Хронический кашель/бронхит/хроническая обструктивная болезнь легких	1,09	0,89–1,33	1,11	0,96–1,28
Бронхиальная астма	1,21	0,67–2,20	1,29	0,86–1,93
Риск по шкале SCORE > 5 %	1,78*	1,43–2,21	1,81*	1,61–2,03

* $p < 0,05$.

области может быть связана с тем, что в нашем исследовании как показатель дислипидемии мы использовали уровень ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л, а уровень общего ХС > 5 ммоль/л (учитывая, что Россия – территория высокого риска, согласно данным исследования ЭССЕ-РФ), в то время как, например, в исследовании EURICA для определения дислипидемии использовался показатель ЛПНП $> 4,1$ ммоль/л, а показатель общего ХС не использовался [11, 19]. Однако согласно данным небольших когортных исследований, проведенных в нескольких регионах России и использовавших уровень общего ХС > 5 ммоль/л и ЛПНП $> 2,5$ – $3,0$ ммоль/л, частота дислипидемий была ниже и не превышала уровня 60,0 % [20–23]. Следует отметить, что в исследовании МЕРИДИАН-РО большая распространенность гиперхолестеринемии отмечалась у женщин, однако этот показатель был на грани статистической значимости. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ более характерной для нашей страны тенденцией является высокая частота данного показателя у мужчин [12].

В нашей работе обследованные лица имели высокую частоту повышенного ЛПНП. Однако такие же данные были получены и в исследовании ЭССЕ-РФ. Оно показало, что частота этого показателя повышалась с возрастом, достигая $77,4 \pm 0,63$ % среди лиц женского пола [12].

Исследование NHANES показало, что в США повышенный уровень ХС регистрировали у 57 % популяции, в то время как повышенный ЛПНП – только у 27 %, что более чем в 2 раза ниже, чем в России в целом и в Рязанском регионе в частности [24]. Такие различия могут быть связаны с наличием в странах национальных профилактических программ, которые способны снизить средние уровни показателей липидного спектра. Так, проект «Северная Карелия» продемонстрировал снижение содержания ХС в крови у жителей Финляндии с 1972 по 1982 г. на 21 % у мужчин и 23 % у женщин [25].

Региональные данные исследования ЭССЕ-РФ демонстрируют вариабельность частоты гиперхолестеринемии и повышенного уровня ЛПНП (> 3 ммоль/л) в регионах [12]. Это может быть связано с различными факторами, однако только климатическими условиями или географическим положением регионов это объяснить невозможно. Питание, социальное благополучие, наследственность также играют важную роль в развитии дислипидемии [24]. Так, например, в исследовании МЕРИДИАН-РО около 1/3 обследованных лиц ежедневно употребляли колбасные изделия. Но в целом во всех регионах питание является неоптимальным, что оказывало влияние на уровень липидных показателей [11].

Такие результаты исследований в Рязанском регионе и в целом в России демонстрируют необходимость развития направления первичной профилактики,

связанной с оптимизацией питания и снижением среднего уровня показателей липидного спектра.

Еще одним фактором, который может влиять на уровень липидов и в частности ЛПНП, является вариабельность измерений этого показателя. Более точным и надежным в данном случае является определение АпоВ. Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (2016) также отмечают важность измерения АпоВ для оценки сердечно-сосудистого риска [10]. Однако на сегодняшний момент нет доказательств того, что он является лучшим предиктором неблагоприятных исходов, чем ЛПНП [10, 26].

В исследовании МЕРИДИАН-РО повышенный АпоВ встречался в 2 раза реже, чем повышенный уровень ЛПНП. Данный показатель не зависел от пола и был связан с возрастом. Его распространенность в нашей работе была выше, чем в исследовании NHANES или Корейском когортном исследовании [18, 27]. АпоВ может более точно отражать реальную ситуацию по дислипидемии в регионе. С учетом того, что его определение более стандартизировано, чем ЛПНП, необходимы дополнительные исследования, которые смогут ответить на вопрос, возможно ли использование АпоВ для скрининга нарушений липидного обмена.

При оценке ассоциаций в нашем исследовании была выявлена связь дислипидемии (по общему ХС > 5 ммоль/л и/или ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л) только с артериальной гипертензией, ХБП и дорсопатией. АпоВ > 180 мг/дл оказался более чувствительным и ассоциировался с наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС/ИМ/инсульта, болезней ЖКТ, ХБП и дорсопатий.

Данные, полученные из международных исследований, свидетельствуют о связи повышенного уровня ХС не только с атеросклерозом, но и другими ХНИЗ [28–30]. В основе этих ассоциаций лежит изменение липидного обмена, увеличение концентрации свободных жирных кислот, инсулинорезистентность и другие механизмы [28]. Кроме того, ряд заболеваний может приводить к повышению уровня липидов за счет развития метаболических нарушений, например ХБП [29]. У таких пациентов нередко встречаются нетрадиционные факторы риска (эндотелиальная дисфункция, воспаление, оксидативный стресс, анемия, недостаточное питание), которые могут усиливать влияние традиционных факторов [28–31].

Связь повышенных уровней АпоВ с целым рядом ХНИЗ свидетельствует о том, что данной категории обследованных лиц необходима интенсивная терапия дислипидемии для снижения сердечно-сосудистого риска.

Наиболее крупные исследования AMORIS и INTERHEART показали важную роль АпоВ в развитии не только неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, но и атеросклероза [32–35]. Эти данные подтверждаются и рядом исследований, завершившихся

в последние годы [10, 26, 36–38]. В нашей работе при анализе неблагоприятных исходов ХНИЗ также было показано, что их наилучшим предиктором был АпоВ > 180 мг/дл. Это еще раз говорит о возможности включения данного показателя в программу скрининга дислипидемий у населения Рязанского региона.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования МЕРИДИАН-РО частота дислипидемий в Рязанском регионе была высокой и составила 84,1 %. Более неблагоприятный

липидный профиль был выявлен у жителей сельской местности, что требует проведения у них более интенсивных профилактических интервенций.

Неблагоприятные исходы ХНИЗ в исследовании МЕРИДИАН-РО ассоциировались с повышенным уровнем АпоВ, что следует учитывать при оценке атерогенных дислипидемий.

Ограничения исследования. С учетом вариабельности показателей липидного обмена и методики их анализа данное исследование может иметь ограничения при экстраполяции полученных данных на другие регионы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quehenberger O., Dennis E.A. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2011;365(19):1812–23.
2. Lipid metabolites and pathways strategies (LIPID MAPS). Lipidomics gateway national institute of general medical sciences. Доступно по ссылке: <http://lipidmaps.org>; дата последнего обновления: 31/07/15 г.
3. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. Prophylactics of cardiovascular diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)].
4. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Cardiology: national guidelines. Ed. by E.B. Shlyakhto. 2nd revised edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. (In Russ.)].
5. Prospective Studies Collaboration, Lewington S., Whitlock G., et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370(9602):1829–39.
6. Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P. et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274(2):131–6.
7. Chen Z., Peto R., Collins R. et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303(6797):276–82.
8. Ford E.S., Mokdad A.H., Giles W.H., Mensah G.A. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003;107(17):2185–9.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315–81.
11. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of infectious diseases' risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of ESS-RF studies. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prophylactics 2014;13(6):4–11. (In Russ.)].
12. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина 2016;19(1):15–23. [Metel'skaya V.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of prevalence of indices, characterizing the atherogeneity of the spectrum of lipoproteins at residents of the Russian Federation (by the data of the ESSE-RF studies). *Profilakticheskaya meditsina* = Prophylactic Medicine 2016;19(1):15–23. (In Russ.)].
13. Якушин С.С., Шальнова С.А., Потемкина Р.А. и др. Опыт организации эпидемиологического исследования факторов риска неинфекционных заболеваний в Рязанской области (по результатам пилотного проекта МЕРИДИАН-РО). Профилактическая медицина 2012;15(6):20–4. [Yakushin S.S., Shal'nova S.A., Potemkina R.A. et al. Experience of the organization of the epidemiologic study of non-infectious diseases' risks' factors in Ryazan region (by results of MERIDIAN-RO pilot project). *Profilakticheskaya meditsina* = Prophylactic Medicine 2012;15(6):20–4. (In Russ.)].
14. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011;10(6 Прил. 2):2–64. [Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G. et al. National recommendations for cardiovascular prophylactics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prophylactics 2011;10(6 Suppl. 2):2–64. (In Russ.)].
15. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987–1003.
16. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age standardization of rates: a new who standard. GPE Discussion Paper Series: No 31, EIP/GPE/EBD World Health Organization, 2001. Pp. 1–14.
17. Распределение численности населения по полу и возрасту на 1 января 2012 года. Доступно по ссылке: <http://ryazan.gks.ru>. [Prevalence of the population by sex and age by January 1 2012. Available at: <http://ryazan.gks.ru>. (In Russ.)].
18. Bonow R.O., Mann D.L., Zipes D.P. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: 9th edn. Elsevier, 2015.
19. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских

- странах (по результатам исследования EURIKA). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(1):11–6.
- [Boytsov S.A. Structure of factors of the cardiovascular risk and the quality of measures for its prophylactics in the primary healthcare chain in Russia and European countries (by results of EURIKA studies). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prophylactics 2012;11(1):11–6. (In Russ.)].
20. Ооржак Н.С., Каскаева Д.С., Петрова М.М. и др. Особенности факторов риска артериальной гипертензии в организованной популяции мужчин города Кызыла. Сибирское медицинское обозрение 2012;75(3):45–8. [Oorzhak N.S., Kaskaeva D.S., Petrova M.M. et al. Peculiarities of the arterial hypertension risk factors in the organized population of men of the town of Kyzyl. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2012;75(3):45–8. (In Russ.)].
21. Штарик С.Ю. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. Забайкальский медицинский вестник 2015;(2):113–8. [Shtarik S.Yu. Prevalence of cardiovascular diseases' risks factors at railroad employees with arterial hypertension. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin 2015;(2):113–8. (In Russ.)].
22. Абдурасулов К.Д., Дурбелова Б.Н. Липидный спектр крови среди неорганизованной популяции г. Ханты-Мансийска. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева 2015;1(1):27–31. [Abdurasulov K.D., Dubelova B.N. Lipid blood spectrum among the non-organized population of the city of Khanty-Mansiisk. Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva = Herald of I.K. Ahunbaev KSMA 2015;1(1):27–31. (In Russ.)].
23. Абусуев С.А., Асадулаева М.Н. Распространенность компонентов метаболического синдрома в различных этнических группах населения Дагестана. Сборник тезисов VII Всероссийского диabetологического конгресса. М., 2015. С. 222. [Abusuev S.A., Asadulaeva M.N. Prevalence of metabolic syndrome components in different ethnic groups of Dagestan population. Volume of proceedings of the VII All-Russian diabetological congress. Moscow, 2015. P. 222. (In Russ.)].
24. Blumenthal R.S., Foody J.A., Wong N.D. et al. Preventive cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: 1st edn. Saunders, 2011.
25. Пуска П., Вартиайнен Э., Паатикайнен Т. и др. Проект «Северная Карелия»: от Северной Карелии до проекта национального масштаба. Хельсинки: Издательство Университета Хельсинки, 2011. [Puska P., Vartiainen E., Paatikainen T. et al. "North Karelia" project: from North Karelia to the national scale project. Helsinki: Helsinki University Edition, 2011. (In Russ.)].
26. Frank S., Kostner G. Lipoproteins – role in health and diseases. InTech, 2012.
27. Hwang Y.C., Park C.Y., Ahn H.Y., Cho N.H. Prediction of future development of cardiovascular disease with an equation to estimate apolipoprotein B: A community-based cohort study. Medicine (Baltimore) 2016;95(24):e3644.
28. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009;5(3):150–9.
29. Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. Open Cardiovasc Med J 2011;5:41–8.
30. Kes P., Bašić-Kes V., Furic-Cunko V. et al. Dyslipidemia and stroke in patients with chronic kidney disease. Acta Med Croatica 2014;68(2):141–9.
31. Angeli V., Llodrá J., Rong J.X. et al. Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. Immunity 2004;21(4):561–74.
32. Contois J.H., McConnell J.P., Sethi A.A. et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Clin Chem 2009;55(3):407–19.
33. Walldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358(9298):2026–33.
34. Holme I., Aastveit A.H., Jungner I. et al. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MORTALITY RISK study (AMORIS). J Intern Med 2008;264(1):30–8.
35. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):937–52.
36. Sandhu P.K., Musaad S.M., Remaley A.T. et al. Lipoprotein Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease: A Laboratory Medicine Best Practices (LMBP) Systematic Review. J Appl Lab Med 2016;1(2):214–29.
37. Yeboah J., McClelland R.L., Polonsky T.S. et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012;308(8):788–95.
38. Tada H., Melander O., Louie J.Z. et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. Eur Heart J 2016;37(6):561–7.

КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ЖЕНЩИН ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

С.Е. Мясоедова¹, О.А. Рубцова², Е.Е. Мясоедова¹

¹Кафедра терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский проспект, 8;

²ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4»; Россия, 153005 Иваново, ул. Шошина, 8

Контакты: Светлана Евгеньевна Мясоедова msmee@mail.ru

Цель исследования — установить особенности композиционного состава тела, изменений скелетной мышечной ткани и минеральной плотности кости (МПК) у пациенток среднего и пожилого возраста при ревматоидном артрите (РА) по сравнению с женщинами без РА.

Материалы и методы. Исследование выполнено у 86 пациенток с РА в возрасте $59,06 \pm 7,52$ года и у 81 женщины без РА в возрасте $57,4 \pm 5,3$ года. Композиционный состав тела и минеральную плотность костной ткани в позвоночнике и бедре определяли на аппарате Lunar Prodigy (General Electric). За снижение мышечной массы, соответствующее саркопении, принимали индекс тощей массы (ИТМ) $< 5,64$ кг/м².

Результаты. Установлено статистически значимое снижение жировой, скелетной мышечной ткани и МПК в шейке бедра у пациенток с РА по сравнению с женщинами без РА. Саркопении по ИТМ выявлена у 13,95 % пациенток с РА и 4,94 % женщин без РА ($p < 0,05$) и проявлялась в виде остеопенической саркопении, саркопенического или остеосаркопенического ожирения. В обеих исследуемых группах установлена высокая частота остеопенического ожирения.

Заключение. Оценка композиционного состава тела с помощью рентгеновской денситометрии целесообразна у пациенток с РА с остеопенией или остеопорозом для выявления саркопении и ее фенотипов в целях прогноза и коррекции лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, композиционный состав тела, минеральная плотность кости, индекс тощей массы, индекс жировой ткани, саркопении, остеопороз, переломы, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение, остеопеническое ожирение, риск падений, рентгеновская денситометрия, глюкокортикостероиды, витамин D

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45

BODY COMPOSITION AND BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S.E. Myasoedova¹, O.A. Rubtsova², E.E. Myasoedova¹

¹Department of Therapy and Endocrinology of the Institute of Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy; 8 Sheremetevskiy Prospekt, Ivanovo 153012, Russia;

²City Clinical Hospital No 4; 8 Shoshina St., Ivanovo 153005, Russia

Objective: to establish specific features of body composition, skeletal muscle changes and bone mineral density (BMD) in middle-aged and elderly female patients with rheumatoid arthritis (RA) as compared to female subjects without RA.

Materials and methods. The study included 86 female patients with RA aged 59.06 ± 7.52 years and 81 female subjects without RA aged 57.4 ± 5.3 years. Body composition and BMD in spine and femur was assessed using Lunar Prodigy device (General Electric). Sarcopenia was defined as lean mass index (LMI) of < 5.64 kg/m².

Results. We have detected statistically significant decrease in fat, muscle and femoral BMD in female patients with RA as compared to their non-RA counterparts. Sarcopenia in the form of osteopenic sarcopenia and osteosarcopenia obesity was detected in 13.95 % RA patients vs 4.94 % non-RA subjects based on LMI findings. Both groups had high prevalence of osteopenia obesity.

Conclusions. Assessment of the body composition by radiographic densitometry in female RA patients with osteopenia or osteoporosis may be used to detect sarcopenia and its phenotypes in order to inform prognosis and adjust the management plan.

Key words: rheumatoid arthritis, body composition, bone mineral density, lean body mass index, fat mass index, sarcopenia, osteoporosis, bone fractures, sarcopenic obesity, osteosarcopenic obesity, osteopenic obesity, risk of falling, X-ray densitometry, corticosteroids, vitamin D

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным

поражением внутренних органов [1]. Хроническое воспаление при РА приводит к снижению жировой и мышечной массы [2]. Низкая мышечная масса при РА рассматривается как основной критерий саркопении. Саркопении — состояние, проявляющееся

прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы с последующим снижением физических способностей и, соответственно, качества жизни пациента [3]. Значимость саркопении в клинической практике определяется тем, что данное состояние приводит к инвалидизации, увеличивает коморбидность и смертность. В последнее время в гериатрии большое внимание уделяется различным фенотипам саркопении, среди которых выделяют остеопеническую саркопению, саркопеническое ожирение и остеосаркопеническое ожирение (наиболее неблагоприятное в плане функциональных нарушений) [4]. Проблема саркопении при РА особенно значима в аспекте оценки риска переломов, поскольку саркопения приводит к падениям, которые, в свою очередь, являются самостоятельным фактором риска переломов наряду с остеопорозом (ОП). Известно, что РА — самостоятельный фактор риска ОП и переломов, частота которых в 1,5–2,0 раза выше, чем в популяции [5, 6]. Особенно значима эта проблема у женщин в возрасте пре- и постменопаузы, когда быстро прогрессирует снижение костной массы [7, 8]. В современной литературе преобладают работы, посвященные изменениям композиционного состава тела в аспекте абдоминального ожирения и его влияния на сердечно-сосудистый риск при РА [9]. Исследования с оценкой мышечной массы и саркопении при РА немногочисленны как в России [10–12], так и за рубежом [2]. Отсутствуют сопоставления композиционного состава тела у больных РА и лиц без РА; не выявлены частота снижения мышечной массы, соответствующая критериям саркопении, и частота встречаемости ее фенотипов.

Цель исследования — установить особенности композиционного состава тела, изменений скелетной мышечной ткани и минеральной плотности кости (МПК) у пациенток среднего и пожилого возраста при РА по сравнению с женщинами без РА.

Материалы и методы

Данное исследование выполнено в рамках многоцентровой программы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение». Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. В исследование включены данные 86 пациенток с РА в возрасте от 42 до 74 лет (средний возраст $59,06 \pm 7,52$ года), наблюдавшихся в городском ревматологическом центре ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново. У большинства из них (76,7 %) был серопозитивный РА, I–II степени активности (90,7 %), II рентгенологической стадии (65,1 %), I–II функционального класса (90,7 %). Длительность заболевания составляла в среднем $8,49 \pm 9,53$ года. Группу сравнения составила 81 женщина без признаков РА в возрасте от 47 до 67 лет (средний возраст $57,4 \pm 5,3$ года). Все женщины, включенные в исследование,

не имели острых инфекционных, острых сердечно-сосудистых и каких-либо серьезных хронических заболеваний. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия (у 59 % больных РА и у 74 % в группе сравнения) и заболевания желудочно-кишечного тракта, в основном хронический гастрит и язвенная болезнь вне обострения (69 % при РА). Все пациентки соответствовали критериям достоверного РА Американской коллегии ревматологов (1987). Степень функциональных нарушений оценивали по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Подсчитывали количество эрозий на рентгенограммах кистей и стоп по методу Sharp. Оценка композиционного состава тела и МПК в позвоночнике и бедре выполнена с помощью аппарата Lunar Prodigy (General Electric). Содержание мышечной массы оценивали по индексу скелетной мышечной массы конечностей (индексу тощей массы (ИТМ)). За ИТМ, соответствующий саркопении, принимали показатель $< 5,64 \text{ кг/м}^2$ [3, 13]. Факторы риска переломов и падений оценивали согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу [14].

К началу исследования 79 из 86 пациенток с РА принимали метотрексат в средней дозе $12,57 \pm 3,27 \text{ мг}$. Остальные лечились сульфасалазином, плаквенилом, циклофосфаном. Глюкокортикоиды в дозе 5–10 мг в течение 3 мес и более получали 20 пациенток с РА, из них у 18 отмечен курсовой прием в анамнезе и только 2 продолжали длительный прием преднизолона в дозе 5 мг на момент обследования.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. При нормальном распределении признака результаты представлены в форме средней (М) и среднеквадратичного отклонения (σ) в виде $M \pm \sigma$. Соприженность признаков оценивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Силу корреляционных связей определяли по критерию Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациенток с РА, в отличие от группы сравнения, индекс массы тела (ИМТ), масса и индекс жировой ткани (ИЖТ), масса жировой ткани верхних конечностей и туловища были статистически значимо ниже (табл. 1). Не отмечено значимых различий по объему талии (ОТ), отношению ОТ к объему бедер (ОБ) (ОТ/ОБ).

В группе РА статистически значимо снижалось содержание тощей массы (см. табл. 1). ИТМ также имел тенденцию к снижению, хотя и без значимых различий. Снижение ИТМ, соответствующее саркопении, выявлено при РА у 13,95 % (12 из 86) и в отсутствие РА у 4,94 % (4 из 81) больных ($p < 0,05$). Отмечено также значимое снижение тощей массы верхних конечностей и тела при отсутствии значимых различий по содержанию тощей массы нижних конечностей.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ревматоидным артритом и условно здоровых женщин

Показатель	Пациентки с ревматоидным артритом (n = 86)	Условно здоровые женщины (n = 81)
Возраст, лет	59,06 ± 7,52	57,4 ± 5,3
Индекс массы тела, кг/м ²	27,91 ± 4,93*	30,27 ± 5,18*
Объем талии	90,41 ± 12,47	89,66 ± 9,17
Объем талии > 80 см, абс. (%)	61 (71,0)	61 (75,3)
Соотношение объема талии и бедер	0,85 ± 0,08	0,83 ± 0,07
Содержание жировой массы, кг	28,97 ± 10,34*	33,53 ± 10,0
Индекс жировой массы, кг/м ²	11,54 ± 3,81*	13,13 ± 4,15
Жировая масса ≥ 32 %, абс. (%)	78 (90,7)	74 (91,4)
Содержание жировой массы верхних конечностей, кг	3,197 ± 1,46*	3,65 ± 1,22
Содержание жировой массы нижних конечностей, кг	10,05 ± 3,55	10,99 ± 3,384
Содержание жировой массы в теле, кг	15,14 ± 5,53*	17,769 ± 5,415
Содержание тощей массы, кг	38,27 ± 5,99*	40,97 ± 5,339
Индекс тощей массы, кг/м ²	6,65 ± 0,95	6,88 ± 0,88
Индекс тощей массы < 5,64 кг/м ² , абс. (%)	12* (13,95)	4 (4,94)
Содержание тощей массы верхних конечностей, кг	4,04 ± 0,702*	4,389 ± 0,672
Содержание тощей массы нижних конечностей, кг	12,61 ± 1,835	13,124 ± 1,89
Содержание тощей массы тела, кг	18,989 ± 2,965*	21,252 ± 3,125
Т-критерий позвоночника	-1,15 ± 1,45	-1,16 ± 1,22
Минеральная плотность костей позвоночника, г/см ²	1,05 ± 0,18	1,05 ± 0,15
Т-критерий шейки бедра	-1,37 ± 0,92*	-0,89 ± 0,79
Минеральная плотность кости шейки бедра, г/см ²	0,85 ± 0,13*	0,92 ± 0,11

*p < 0,05.

Показатели МПК поясничного отдела позвоночника при РА не отличались от группы сравнения, но были статистически значимо ниже в области шейки бедра (см. табл. 1). При РА было статистически значимо больше женщин с высоким общим риском переломов (33 и 9 соответственно; p < 0,05) и риском переломов бедра (17 и 1 соответственно; p < 0,05) по шкале

FRAX. Большинство женщин обеих групп имели низкую МПК поясничного отдела позвоночника, и/или шейки бедра, и/или проксимального отдела бедра, что соответствовало остеопении (52,0 % с РА и 61,2 % женщин без РА) или ОП (39,5 и 25,9 % соответственно). Тяжелый ОП, осложненный периферическими переломами лучевой или малоберцовой кости, выявлен в 16,3 % случаев при РА и в 9,9 % в отсутствие РА. Значимых различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости остеопении и ОП не выявлено, однако определено, что при РА ОП встречался в 1,5 раза чаще, а ОП, осложненный переломами, — в 1,6 раза чаще, чем в контрольной группе.

Больные РА имели множественные факторы риска падений, в среднем на 1 пациентку приходилось 2,8 фактора риска падений. Чаще других встречались нарушения зрения (88,4 %), сна (72,1 %), низкая физическая активность (58,2 %). Большинство (70,9 %) больных имели повышенный риск падений, в том числе 8 из 12 пациенток с РА с низким ИТМ, соответствующим саркопении.

В целом соотношение содержания жира, скелетно-мышечной и костной ткани в сравниваемых группах представлено в табл. 2. Ожирение и остеопения/ОП как изолированные состояния встречались нечасто. Саркопения как изолированное состояние, оцениваемая по ИТМ, отсутствовала в обеих группах. У большинства пациенток в обеих группах имелись различные сочетания изменений композиционного состава тела и МПК, также наблюдалось сочетание остеопении/ОП с ожирением, т. е. остеопеническое ожирение. Саркопения, оцениваемая по ИТМ, не встречалась как изолированное состояние и во всех случаях сочеталась либо только с остеопенией/ОП (osteopenic саркопения).

Таблица 2. Структура композиционного состава тела у больных ревматоидным артритом по сравнению с условно здоровыми женщинами

Состояние	Пациентки с ревматоидным артритом (n = 86)	Условно здоровые женщины (n = 81)
Отсутствие изменений	10 (11,6 %)	3 (3,7 %)
Ожирение (≥ 32 % общего жира)	16 (18,6 %)	14 (17,3 %)
Остеопения/остеопороз	5 (5,6 %)	5 (6,2 %)
Саркопения (индекс тощей массы < 5,64 кг/м ²)	0	0
Остеопеническое ожирение	43 (50,0 %)	55 (67,9 %)
Остеопеническая саркопения	5 (5,8 %)	1 (1,2 %)
Саркопеническое ожирение	1 (1,2 %)	0
Остеосаркопеническое ожирение	6 (7,0 %)	3 (3,7 %)

саркопении), либо с ожирением (саркопеническое ожирение), либо с обоими этими состояниями (остеосаркопеническое ожирение).

В группе РА установлены корреляции ИТМ с ИМТ ($r = 0,76$), ОБ ($r = 0,65$), ОТ ($r = 0,62$), скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,32$), Т-критерием позвоночника ($r = 0,3$), Т-критерием шейки бедра ($r = 0,26$), уровнем креатинина в сыворотке крови ($r = 0,26$), ростом в 25 лет ($r = 0,24$). Обратные корреляции получены с количеством эрозий по Шарпу ($r = -0,35$), рентгенологической стадией РА ($r = -0,32$), проведением пациентам терапии глюкокортикостероидами (ГКС) ($r = -0,23$) и числом курсов терапии ГКС ($r = -0,21$), риском перелома шейки бедра по FRAX ($r = -0,23$). Не выявлено корреляционных связей ИТМ с показателями повышенного риска падений. У пациентов с РА и саркопенией индекс НАQ отрицательно коррелировал с тощей массой ($r = -0,74$). Больные РА с саркопенией и без значимо не отличались между собой по дозам метотрексата и длительности его применения, длительности лечения ГКС, частоте приема бисфосфонатов и препаратов кальция и нативного витамина D.

Обсуждение

Изучение композиционного состава тела в сопоставлении с показателями МПК приобретает все большее значение в гериатрии [4]. Исследования в этом направлении актуальны также и у пациентов с РА, при котором имеется преимущественное поражение скелетно-мышечной системы, определяющее функциональный статус пациентов. Сравнение женщин среднего и пожилого возраста, страдающих РА, с женщинами без РА выявило более выраженные отклонения при РА как в содержании жировой и скелетной мышечной ткани, так и в состоянии костной ткани. Обнаружено, что на фоне характерного для РА хронического воспалительного процесса происходят однонаправленные изменения композиционного состава тела в виде снижения ИМТ, содержания жировой ткани, скелетной мышечной ткани (тощей массы). При этом происходит преимущественное уменьшение жировой ткани и тощей массы в области верхних конечностей и туловища. Наряду с этим отмечается снижение при РА МПК в шейке бедра и более высокий риск переломов по шкале FRAX. Найденные изменения могут указывать на протективную роль более высокой массы тела, включая жировую и мышечную ткань, в развитии ОП и переломов, однако данное заключение неоднозначно.

Так, при анализе структуры композиционного состава тела больных РА в сравнении с лицами без РА было установлено, что большинство пациенток в обеих группах имели сочетанные нарушения, наиболее частое из которых — остеопеническое ожирение. Что касается изменений скелетной мышечной ткани как показателя саркопении, то данное состояние также не было

изолированным и наблюдалось или в виде остеопенической саркопении, или как саркопеническое ожирение, или как остеосаркопеническое ожирение. Данные фенотипы в последнее время рассматриваются в аспекте возрастных изменений и связаны с субклиническим хроническим воспалением [4]. Можно предполагать, что хроническое аутоиммунное воспаление при РА может ускорять эти процессы. В литературе уделяется особое внимание саркопеническому ожирению, в том числе и при РА, поскольку такое сочетание отягощает саркопению, которая ассоциируется со снижением функциональных способностей и худшим прогнозом в отношении коморбидных заболеваний и смертности. Кроме того, снижение тощей массы рассматривается как предиктор переломов, независимый от FRAX [15]. Остеосаркопеническое ожирение является наиболее тяжелым фенотипом саркопении [4]. Несмотря на более низкую массу жировой ткани у больных РА, частота ожирения у них по содержанию жировой массы $\geq 32\%$ от общей массы не отличается от группы сравнения. При этом частота возникновения саркопении по ИТМ была статистически значимо выше, а ОП — в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения. Следовательно, можно говорить о более неблагоприятных тенденциях изменения композиционного состава тела при РА по сравнению с женщинами без РА.

Установленная нами частота снижения ИТМ до уровня саркопении при РА [13] и у женщин без РА ниже данных литературы [16], что можно объяснить различными критериями оценки, а также особенностями исследуемых групп: возрастным составом (преобладали женщины в возрасте 45–65 лет), небольшим числом пациенток с высокой активностью РА и отсутствием серьезных коморбидных заболеваний. Не выявлено корреляции ИТМ с показателями повышенного риска падений у женщин с РА, что можно объяснить тем, что большинство (70,8 %) из них имели высокий риск падений.

Заключение

У женщин среднего и пожилого возраста как при РА, так и в его отсутствие доминируют ожирение ($\geq 32\%$ жира от общей массы тела) и остеопенические состояния (остеопения/ОП), чаще комбинированного характера. Снижение скелетной мышечной массы до критериев саркопении встречается реже, однако во всех случаях сочетается с другими изменениями композиционного состава тела и у многих носит характер остеосаркопенического ожирения, которое рассматривается как наиболее тяжелый фенотип саркопении, сопряженный с нарушениями функциональной способности и увеличением риска переломов и падений. Данные изменения имеют наиболее неблагоприятные тенденции у женщин с РА.

Вероятными предикторами саркопении у женщин среднего и пожилого возраста с РА являются: низкий

ИМТ, снижение скорости клубочковой фильтрации, минеральной плотности костной ткани в области позвоночника и шейки бедра, параметры РА (увеличение числа эрозий, рентгенологической стадии), лечение ГКС.

Оценка композиционного состава тела с помощью рентгеновской денситометрии с определением доли жировой ткани в теле и ИТМ целесообразна у пациентов с РА с остеопенией или ОП для выявления

саркопении и ее фенотипов — остеопенической саркопении, саркопенического ожирения и остеосаркопенического ожирения. Это позволит уточнить прогноз в отношении функционального статуса, риск возникновения переломов и падений у этих больных и требует целенаправленной коррекции диеты, включая добавки в виде нативного витамина D, лечебной физкультуры (изометрические мышечные нагрузки) и медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In book: Rheumatology: national guidelines. Eds. by: E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 290–331. (In Russ.)].
2. Baker J.F., Von Feldt J., Mostoufi-Moab S. et al. Deficits in muscle mass, muscle density, and modified associations with fat in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(11):1612–8.
3. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4):412–23.
4. Ilich J.Z., Kelly O.J., Inglis J.E. Osteosarcopenic Obesity syndrome: What is it and how can it be identified and diagnosed? *Current Gerontology and geriatric research* 2016;2016:7325973. DOI: 10.1155/2016/7325973.
5. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология 2013;(2):154–8. [Podvorotova M.M., Dydykina I.S., Taskina E.A. et al. Fractures' risk factors at patients with the rheumatoid arthritis (preliminary results by materials of the multicentral program "Osteoporosis at rheumatoid arthritis: diagnostics, risk factors, fractures, treatment"). *Nauchnaya i prakticheskaya revmatologiya = Scientific & Practical Rheumatology* 2013;(2):154–8. (In Russ.)].
6. Таскина Е.А., Алексеева Л.И. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2014;5(52):562–71. [Taskina E.A., Alekseeva L.I. Osteoporosis risk factors at patients with the rheumatoid arthritis. *Nauchnaya i prakticheskaya revmatologiya = Scientific & Practical Rheumatology* 2014;5(52):562–71. (In Russ.)].
7. Мишина И.Е., Мясоедова С.Е., Полятыкина Т.С., Жданова Л.А. Социально значимые заболевания у женщин. Вестник Ивановской медицинской академии 2011;(16):7–9. [Mishina I.E., Myasoedova S.E., Polyatykina T.S., Zhdanova L.A. Socially important diseases at women. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Herald of Ivanovo Medical Academy* 2011;(16):7–9. (In Russ.)].
8. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е., Васильева Н.В. Особенности остеопороза и факторов риска его развития у пациенток с ревматоидным артритом в возрастном аспекте. Современные проблемы науки и образования 2016;(2):103. [Myasoedova S.E., Rubtsova O.A., Myasoedova E.E., Vasil'eva N.V. Osteoporosis peculiarities and its development risk factors at patient with rheumatoid arthritis at the age aspect. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Science and Education Problems* 2016;(2):103. (In Russ.)].
9. Crowson C.S., Myasoedova E., Davis J.M. 3rd. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011;38(1):29–35.
10. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Васильева Н.В. Особенности минеральной плотности костной ткани и композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом на фоне лечения и профилактики остеопороза. Остеопороз и остеопатии 2016;(2):54. [Myasoedova S.E., Rubtsova O.A., Vasil'eva N.V. Peculiarities of the mineral density of the bone tissue and the body blend composition at patients with the rheumatoid arthritis at the background of the osteoporosis treatment and prophylactics. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies* 2016;(2):54. (In Russ.)].
11. Феклистов А.Ю., Никитинская О.А., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Падения у больных ревматоидным артритом: результаты проспективных наблюдений. Остеопороз и остеопатии 2016;(2):51. [Feklistov A.Yu., Nikitinskaya O.A., Demin N.V., Toropstova N.V. Fallings at patients with rheumatoid arthritis: results of prospective monitoring. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathies* 2016;(2):51. (In Russ.)].
12. Мурадянц А.А., Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Тимофеев В.Т. Остеопороз и саркопении у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери. *Consilium Medicum* 2016;18(2):134–40. [Muradyantz A.A., Shostak N.A., Kondrashov A.A., Timofeev V.T. Osteoporosis and sarcopenia at patients with rheumatoid arthritis: how to prevent musculo skeletal losses. *Consilium Medicum* 2016;18(2):134–40. (In Russ.)].
13. Newman A.B., Kupelian V., Visser M. et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(11):1602–9.
14. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под ред. О.М. Лесняк. Ярославль: Литера, 2014. [Clinical recommendations for the prophylactics and monitoring of patients with osteoporosis. Ed. by O.M. Lesnyak. Yaroslavl': Litera, 2014. (In Russ.)].
15. Hars M., Biver E., Chevalley T. et al. Low lean mass predicts incident fractures independently from FRAX: a prospective cohort study of recent retirees.
16. *J Bone Miner Res.* 2016 Jun 2. DOI: 10.1002/jbmr. 2878.
17. Landi F., Liperoti R., Russo A. et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study. *Clin Nutr* 2012;31(5):652–8.

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ПРИ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С.В. Селезнев¹, И.А. Баранова², Е.П. Кривоносова¹, Н.В. Кувычкина¹, К.Г. Переверзева¹, Л.П. Калинина²

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

²ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, 390026 Рязань, ул. Стройкова, 96

Контакты: Сергей Владимирович Селезнев sv.seleznev@gmail.com

Цель исследования — анализ клинических особенностей течения расслаивающей аневризмы аорты (РАА) и факторов, влияющих на прогноз, у 40 пациентов, госпитализированных в ГБУ РО ОККД в период с 2008 по 2012 г.

Материалы и методы. Проанализированы 40 историй болезни пациентов с РАА, сформированы группы выживших и умерших пациентов и определены факторы, влияющие на прогноз.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 15,6$ года, 82 % из них — мужчины. В острый период заболевания были госпитализированы 80 % больных, 60 % — в 1-е сутки. У 42 % пациентов направительным диагнозом была РАА. Основными клиническими проявлениями РАА являлись: боль в грудной клетке и животе (92 %), слабость (51 %), одышка (28 %), перебои в работе сердца (8 %), головокружение (5 %), кашель (3 %). У 8 % пациентов с РАА болевой синдром отсутствовал. При физикальном обследовании бледность кожных покровов была отмечена в 49 % случаев, цианотичность кожных покровов — в 1 (3 %). Низкие показатели артериального давления регистрировались у 33 %, тахикардия — у 31 %, а тахипноэ — у 13 % больных. В 26 % случаев выслушивался шум над аортой, в 10 % — неправильный ритм сердца. У 44 % определялась болезненность при пальпации живота. Электрокардиографию выполняли 97 % пациентов, рентгенографию органов грудной клетки — 33 %, трансторакальную эхокардиографию — 44 %, компьютерную томографию (КТ) — 42 %, в том числе КТ с контрастированием — 38 %. Антиагреганты и антикоагулянты были назначены 31 % пациентов. Оперативное лечение в ГБУ РО ОККД было проведено 24 % больных, 36 % были направлены в федеральные центры сердечно-сосудистой хирургии. Госпитальная летальность составила 52 %, досуточная — 30 %. Статистически значимо на прогноз влияли: систолическое и диастолическое артериальное давление, фракция выброса левого желудочка, уровень гемоглобина, мочевины и креатинина.

Заключение. В 8 % случаев у пациентов с РАА болевой синдром отсутствовал. Визуализирующие обследования, верифицирующие диагноз РАА (эхокардиография, КТ), выполняли пациентам менее чем в 50 % случаев. Госпитальная летальность среди пациентов с РАА составила 52 %, при этом досуточная — 30 %. Статистически значимую связь с наступлением смертельного исхода показали меньшие значения систолического и диастолического артериального давления, фракции выброса левого желудочка, гемоглобина и высокие значения мочевины и креатинина.

Ключевые слова: расслаивающая аневризма аорты, расслоение аорты, прогноз, боль в грудной клетке, компьютерная томография, летальность, артериальная гипертензия, факторы риска, острый коронарный синдром

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-46-50

DISSECTING AORTIC ANEURYSM IN REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE: DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROGNOSIS

S. V. Seleznev¹, I. A. Baranova², E. P. Krivonosova¹, N. V. Kuvychkina¹, K. G. Pereverzeva¹, L. P. Kalinina²

¹Acad. I. P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia

²Ryazan Regional Cardiology Dispensary; 96 Stroikov St., Ryazan 390026, Russia

Objective: analysis of clinical features of the dissecting aortic aneurysm (DAA) and factors affecting prognosis in a group of 40 patients, hospitalized in Ryazan Regional Cardiology Dispensary during 2008–2012.

Material and methods. We have analyzed clinical data of 40 patients with DAA, assessed their survival and identified factors affecting prognosis.

Results. The mean age of the patients was 61.1 ± 15.6 years; 82 % of them were males. 80 % of the patients were hospitalized in the acute period of the disease, 60 % — during the first 24 hours. 42 % of the patients had DAA as a referral diagnosis. The main clinical manifestations of DAA included: chest pain and abdominal pain (92 %), weakness (51 %), shortness of breath (28 %), heart disruptions (8 %), dizziness (5 %), and cough (3 %). Pain syndrome was absent in 8 % of the DAA patients. At physical examination 49 % of the patients demonstrated pale skin, 1 patient (3 %) had cyanotic skin. Low blood pressure was observed in 33 % of the cases, tachycardia — in 31 %, and tachypnea — in 13 % of the cases. 26 % of the patients were found to have murmur over the aorta, 10 % — abnormal heart rhythm. 44 % showed tenderness on palpation of the abdomen.

Electrocardiography was carried out for 97 % of the study population, chest X-ray for 33 %, transthoracic echocardiography for 44 %, and computed tomography (CT) for 42 %, including contrast-enhanced computed tomography scanning for 38 %. 31 % of the patients received antiplatelet agents and anticoagulants. 24 % of the patients underwent surgical treatment in Ryazan Regional Cardiology Dispensary, 36 % were referred to Federal centers of cardiovascular surgery. In-hospital mortality rate was 52 %, 24-hour mortality rate was 30 %. The following factors were found to be statistically significant in terms of the disease prognosis: systolic and diastolic blood pressure, left ventricular ejection fraction, levels of hemoglobin, blood urea and creatinine.

Conclusion. *In 8 % of the patients with DAA pain syndrome was not observed. Visualizing examinations (echocardiography, CT), aiding in DAA-diagnosis verification, were performed in less than 50 % of the cases. In-hospital mortality rate among DAA-patients was 52 %, 24-hour mortality rate was 30 %. Lower values of systolic and diastolic blood pressure, left ventricular ejection fraction, lower hemoglobin level together with increased levels of blood urea and creatinine were significantly associated with death.*

Key words: *dissecting aortic aneurysm, aortic dissection, prognosis, chest pain, computed tomography, mortality, arterial hypertension, risk factors, acute coronary syndrome*

Введение

Расслаивающая аневризма аорты (РАА) — разрыв меди аорты, обусловленный интрамуральным кровоизлиянием, которое явилось следствием сепарации слоев стенки аорты с последующим формированием истинного и ложного просветов с соединением или без него [1]. РАА является относительно редким заболеванием и встречается в 6 случаях на 100 тыс. населения в год [2]. В ходе аутопсий она диагностируется у 0,2–0,8 % умерших, т. е. не менее чем в 1 случае на 350–400 вскрытий [3]. РАА чаще встречается у мужчин, заболеваемость растет с возрастом [4], но прогноз хуже у женщин, что связано с нетипичной клиникой и поздним выявлением.

Своевременная прижизненная диагностика РАА представляет собой сложную клиническую задачу, так как только четверть пациентов имеют классические клинические проявления РАА. Так, по данным М. Klompas, при первичных проявлениях расслоение аорты диагностируется только в 15–43 % случаев [5], а прижизненная диагностика РАА в учреждениях здравоохранения Москвы составляет от 1 до 50 %, причем на догоспитальном этапе правильный диагноз устанавливается только в 3,6 % случаев [3].

Вместе с тем своевременная постановка диагноза позволяет выбрать оптимальную тактику ведения и снизить летальность пациентов с РАА, которая все еще сохраняется на очень высоком уровне. Так, в 1-й час от появления симптомов расслоения умирает от 1 до 2 % больных, в первые 24 ч — 25 %, в первую неделю — 50 %, в первые 2–3 нед от начала заболевания — 75 %, а в течение года — 90 %. Летальность среди пациентов с РАА возрастает на 1 % каждый час от момента манифестации симптомов заболевания [5].

Наиболее распространенный фактор риска РАА — артериальная гипертензия (АГ), особенно в случаях недостаточного контроля артериального давления (АД). К менее распространенным факторам риска относятся заболевания аорты или аортального клапана, семейный анамнез заболеваний аорты, перенесенные операции на сердце, курение, тупые травмы грудной клетки и использование наркотических препаратов (кокаина и амфетаминов) [6].

Клинические проявления расслоения аорты разнообразны, нет ни одного специфического симптома/признака, позволяющего подтвердить его. Наиболее частыми симптомами РАА являются внезапно возникающая сильная боль раздирающего характера с широкой областью иррадиации, мигрирующая при расслоении, с изначальной локализацией в грудной клетке, спине или животе, асимметрия пульса и АД на верхних или нижних конечностях, аортальная регургитация (при проксимальном типе расслоения). У части пациентов могут выявляться неврологические нарушения и симптомы развивающейся острой почечной недостаточности. Относительно редко встречается вторичный инфаркт миокарда, связанный с распространением диссекции аорты на коронарное русло. В ряде случаев первоначальным симптомом РАА выступает обморочное состояние [1].

Сказанное выше обуславливает актуальность рассматриваемого вопроса. Однако, в отличие от других нозологий [7, 8], в современной доступной литературе имеется ограниченное количество работ, касающихся особенностей прижизненной диагностики РАА, а также посвященных анализу факторов, влияющих на прогноз у данной группы пациентов.

Цель исследования — анализ клинических особенностей течения РАА и факторов, влияющих на прогноз, у пациентов, госпитализированных в ГБУ РО ОККД в период с 2008 по 2012 г.

Материалы и методы

Нами проанализированы 40 историй болезни пациентов с РАА, госпитализированных в ГБУ РО ОККД с 2008 по 2012 г. В ходе анализа изучались жалобы больных, анамнез, факторы риска, результаты лабораторных и инструментальных исследований, в случае смерти — протоколы вскрытий умерших больных. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0. В случае нормального распределения признака данные были представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения, при распределении признака, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха. Анализ статистически значимых

различий количественных непрерывных интервальных данных проводился с использованием критерия Манна–Уитни, качественных бинарных признаков – с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $61,1 \pm 15,6$ года, из них 34 (85 %) – старше 40 лет. В группе преобладали мужчины – 33 (82 %) человека. У 34 (85 %) пациентов была АГ, клинические проявления атеросклероза (атеросклероз коронарных артерий, ишемический инсульт, стенозы почечных артерий, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей) – у 23 (57 %), аневризма аорты в анамнезе – у 16 (40 %) пациентов, синдром Марфана – у 3 (7 %), в единичных случаях (по 2 %) встречались неспецифический аортоартериит и наследственные заболевания сосудов.

В 1-е сутки от момента появления симптомов в стационар обратились 24 (60 %) пациента, при этом 16 (40 %) из них в первые 6 ч заболевания, 7 (17 %) – в период от 6 до 12 ч и 1 (2 %) – в срок более 12 ч. Всего в острый период заболевания (до 2 нед) были госпитализированы 32 (80 %) больных, 8 (20 %) – через 2 нед от начала клинических проявлений.

Обращает на себя внимание, что только у 17 (42 %) больных направительным диагнозом являлось расслоение/разрыв аневризмы аорты и у 5 (12 %) – аневризма аорты без расслоения, в 12 (30 %) случаях направительным диагнозом был острый коронарный синдром (ОКС), каждому 8-му пациенту были установлены следующие диагнозы: инфекционный эндокардит (2 %), миокардит (2 %), нарушение ритма сердца (2 %), тромбоз аорты (2 %), эмболия плечевой артерии (2 %).

В хирургическое отделение были госпитализированы 20 (50 %) пациентов, в кардиологическое – 19 (47 %) больных. В 1 случае (3 %) пациент скончался в приемном отделении, и ему был установлен заключительный клинический диагноз – внезапная сердечная смерть. При госпитализации в стационар 26 (67 %) больным был установлен верный диагноз РАА, в 11 (28 %) случаях первоначально был установлен диагноз ОКС, в 2 (5 %) – тромбоз аорты и эмболия бедренной и плечевой артерий.

В ходе дообследования верный клинический диагноз был установлен 30 (77 %) пациентам; в 4 (10 %) и 3 (8 %) случаях соответственно были установлены диагнозы острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, в 2 (5 %) – тромбоза аорты и эмболии бедренной и плечевой артерий.

Основным клиническим проявлением РАА была интенсивная боль – у 36 (92 %) пациентов, при этом 17 (44 %) человек предъявляли жалобы на боли в груди, 19 (49 %) – на боли в животе. Только в 9 (23 %) случаях болевой синдром был типичным для РАА,

у 2 (5 %) пациентов он носил стенокардитический характер и у 25 (64 %) боль была нетипичной для обоих заболеваний. В 4 (8 %) случаях при расслоении аорты болевой синдром отсутствовал. Обращает на себя внимание высокая интенсивность боли, в целях купирования которой 21 (54 %) пациенту потребовалось введение наркотических анальгетиков. Связь возникновения боли с гипертоническим кризом отметили 7 (8 %) пациентов, с интенсивной физической нагрузкой – 5 (13 %), вынужденным положением тела и употреблением алкоголя – 2 (5 %) и 1 (3 %) пациент соответственно.

Несколько реже имелись жалобы на слабость, одышку, перебои в работе сердца, головокружение и кашель (табл. 1).

Таблица 1. Основные клинические проявления у пациентов с расслоивающейся аневризмой аорты

Показатель	Частота встречаемости, n (%)
Боль	36 (92)
Слабость	20 (51)
Одышка	11 (28)
Перебои в работе сердца	3 (8)
Головокружение	2 (5)
Кашель	1 (3)

В удовлетворительном состоянии в стационар поступили 12 (31 %) пациентов, в состоянии средней степени тяжести – 13 (33 %), в тяжелом – 14 (36 %). При физикальном обследовании бледность кожных покровов была отмечена в 19 (49 %) случаях, цианотичность кожных покровов – в 1 (3 %). Низкие показатели АД (систолическое АД < 90 мм рт. ст. и диастолическое АД < 60 мм рт. ст.) регистрировались у 11 (28 %) и 13 (33 %) пациентов соответственно. Тахикардия (частота сердечных сокращений > 100 уд./мин) была зарегистрирована у 12 (31 %) пациентов, а тахипноэ (частота дыхательных движений более 20 в минуту) – у 5 (13 %). В 10 (26 %) случаях выслушивался шум над аортой, в 4 (10 %) – неправильный ритм сердца. У 17 (44 %) человек определялась болезненность при пальпации живота.

При госпитализации у 21 (54 %) больного регистрировалось снижение уровня гемоглобина < 130 г/л. У 16 (41 %) пациентов уровень гемоглобина составил 91–129 г/л. У 5 (13 %) человек гемоглобин был значительно снижен и находился в диапазоне 70–90 г/л. За время госпитализации контроль показателей общего анализа крови в динамике осуществлялся у 23 (59 %) пациентов. В 18 (46 %) случаях отмечалось снижение уровня гемоглобина: у 4 (10 %) – более чем на 40 % от исходного, у 14 (48 %) – менее чем на 40 %. У 5 (13 %) пациентов зарегистрировано повышение уровня

гемоглобина. У 29 (74 %) больных был выявлен лейкоцитоз. Исследование тропонинов проводилось у 18 пациентов, во всех случаях результат был отрицательным.

Электрокардиографию (ЭКГ) выполнили 38 (97 %) пациентам: в 5 (13 %) случаях регистрировался подъем сегмента ST, в 14 (37 %) — другие изменения сегмента ST. В 4 (10 %) и 3 (8 %) случаев имелись рубцовые и умеренные изменения в миокарде левого желудочка соответственно.

Рентгенографию органов грудной клетки проводили в 13 (33 %) случаях, расширение аорты выявлено у 6 больных.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли лишь 17 (44 %) пациентам. Расширение восходящей аорты более 5,0 см зарегистрировано у 9 пациентов, более 5,5 см — у 7. Признаки отслоения интимы были выявлены в 10 случаях.

Компьютерная томография (КТ) проведена в 17 (42 %) случаях, из них КТ с контрастированием — в 15 (38 %), при этом у 12 человек выявлено отслоение интимы. Ультразвуковое исследование сосудов дуги аорты выполняли 11 (28 %) пациентам, признаки отслоения интимы наблюдались у 8 из них.

Аортография выполнена 6 (15 %) пациентам, у 4 из которых наблюдались признаки отслоения интимы.

Анализ лечения показал, что антиагреганты и антикоагулянты в связи с ошибочно установленным диагнозом ОКС были назначены 12 (31 %) пациентам, двойную антиагрегантную терапию получали 10 больных, а 8 — гепарин.

Девяти (24 %) пациентам оперативное лечение было проведено в ОККД, при этом только 1 из них выжил; 14 (36 %) больных были направлены в федеральные центры сердечно-сосудистой хирургии, при этом 13 — в экстренном порядке.

В стационаре умер 21 (52 %) пациент, досуточная летальность составила 30 %. Шести больным верный диагноз при жизни установлен не был. При вскрытии умерших первоначальной причиной смерти у 20 пациентов являлась РАА, у 1 — дилатационная кардиомиопатия при наличии расслоения аорты.

Непосредственной причиной смерти в 12 случаях стало массивное кровотечение в брюшную или плевральную полости, в 6 — тампонада сердца, по 1 случаю острой левожелудочковой недостаточности, инсульта и сепсиса.

Нами проведено сравнение в группах выживших и умерших пациентов по основным анамнестическим, клиническим, инструментально-лабораторным показателям, проводимому лечению. В ходе данного анализа выявлено, что у умерших пациентов по сравнению с выжившими регистрировались статистически значимо меньшие значения систолического и диастолического АД, фракции выброса левого желудочка. Уровень гемоглобина у умерших пациентов по сравнению с выжившими был статистически значимо ниже, уровень мочевины и креатинина сыворотки крови — выше (табл. 2). При этом в группе выживших больных частота правильно установленных диагнозов составила 93 %, в группе умерших — 68 % ($p = 0,0006$), статистически значимой разницы в частоте использования визуализирующих методик для обеих этих групп получено не было ($p = 0,93$).

Обсуждение

Как и в ряде других исследований [3, 9], более 2/3 пациентов, госпитализированных с диагнозом РАА в ГБУ РО ОККД, составили мужчины, средний возраст которых превышал 60 лет. Предрасполагающим к расслоению фактором в 85 % случаев была АГ, что также отмечал в своей работе P.D. Patel [10], по данным которого в 70 % случаев пациенты с РАА имели в анамнезе повышенные показатели АД.

В отношении клинической симптоматики данные, аналогичные нашим, были получены и другими авторами. Так, А.Н. Семенова и соавт. [3], изучая расслоение грудного отдела аорты у 53 пациентов, выявили, что основным симптомом у 92,5 % пациентов была боль, в нашем же исследовании жалобы на боль предъявляли 92 % больных. При этом, по данным А.Н. Семеновой и соавт. [3], у 50,9 % пациентов болевой синдром сопровождался головокружением, у 54,7 % — одышкой; в 86,6 % случаев пациенты жаловались на слабость,

Таблица 2. Показатели, статистически значимо отличающиеся в группах выживших и умерших пациентов (Me (Q1; Q3))

Показатель	Выжившие (n = 16)	Умершие (n = 24)	p
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	145,0 (135,0; 170,0)	100,0 (77,0; 117,5)	0,00003
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	85,0 (62,5; 95,0)	60,0 (40,0; 70,0)	0,009
Фракция выброса левого желудочка, %	65,0 (64,0; 68,0)	59,5 (57,5; 61,5)	0,01
Гемоглобин, г/л	136,0 (123,5; 150,0)	119,5 (97,5; 135,0)	0,01
Мочевина, ммоль/л	6,8 (4,7; 7,2)	9,4 (6,8; 14,0)	0,008
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (68,0; 104,0)	122,0 (99,0; 169,0)	0,002

в 83,6 % — на тошноту и рвоту. В нашем исследовании одышка беспокоила только 28 % больных, а жалобы на слабость и головокружение пациенты предъявляли значительно реже: в 51 и 5 % случаев соответственно. Результаты физикального осмотра больных также в целом оказались сопоставимы с данными доступной литературы [3].

К сожалению, в настоящее время нет достаточного количества исследований, отражающих частоту использования лабораторных и инструментальных методов обследования при РАА и анализирующих их результаты. Большая часть работ, посвященных РАА, — описания клинических случаев. Но на основании нашего исследования понятно, что частота использования этих методов, особенно верифицирующих диагноз расслоения аорты, явно недостаточная (менее 50 %), что может быть связано как с малой доступностью этих методов обследования, так и с несвоевременным подозрением на расслоение аорты (правильный диагноз в момент госпитализации был установлен только 67 % пациентов).

Исходы РАА, а именно высокая летальность (52 %), в нашем исследовании согласуются с данными отечественной литературы, полученными в последние десятилетия прошлого века [11, 12], но значительно выше,

чем данные Международного регистра [9], в котором она составила 30 %, что, вероятно, обусловлено сохраняющейся несвоевременной диагностикой РАА и недостаточной частотой выполняемых оперативных вмешательств при данном заболевании в нашей стране.

Заключение

В проведенном нами исследовании получены данные, во многом согласующиеся с немногочисленными результатами ранее проведенных исследований по вопросу расслоения аорты. Так, выявлено, что в 8 % случаев у пациентов с РАА болевой синдром отсутствовал, а в 69 % случаев носил нетипичный для расслоения аорты характер. Визуализирующие методики, верифицирующие диагноз РАА (эхокардиография, КТ), выполнялись пациентам менее чем в 50 % случаев. Правильная и своевременная диагностика РАА приводит к значимому уменьшению риска смертельного исхода. Госпитальная летальность среди пациентов с РАА составила 52 %, при этом досуточная — 30 %; в 15 % случаев диагноз РАА был установлен посмертно. Выявлена связь с наступлением смертельного исхода меньших значений систолического и диастолического АД, фракции выброса левого желудочка, гемоглобина и больших значений мочевины и креатинина.

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

1. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(41):2873–926.
2. Howard D.P., Banerjee A., Fairhead J.F. et al. Populationbased study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 2013;127(2):2031–7.
3. Семенова Л.Н., Морова Н.А., Щербakov Д.В. Острая расслаивающая аневризма грудной аорты: разнообразие клинических вариантов, оптимизация диагностики на догоспитальном этапе. *Омский научный вестник* 2011;1(104):149–54. [Semenova L.N., Morova N.A., Shcherbakov D.V. Acute dissecting aneurysm of thoracic aorta: variety of clinical options, diagnostic optimization at the pre-hospital stage. *Omskiy nauchnyy vestnik* = *Omsk Scientific Herald* 2011;1(104):149–54. (In Russ.).]
4. Olsson C., Thelin S., Ståhle E. et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* 2006;114(24):2611–8.
5. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002;287(17):2262–72.
6. Rampoldi V., Trimarchi S., Eagle K.A. et al. Simple risk models to predict surgical mortality in acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection score. *Ann Thorac Surg* 2007;83(1):55–61.
7. Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н. и др. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова* 2014;(1):90–6. [Pereverzeva K.G., Vorob'ev A.N., Nikulina N.N. et al. Peculiarities of the examination of outpatients with their chemicheart disease according to the registry monitoring data. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova* = *I.P. Pavlov Russian Medical & Biological Herald* 2014;(1):90–6. (In Russ.).]
8. 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. [Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S. et al. REQVAZA out patient & polyclinic registry: prospective monitoring data, risk assessment and outcomes at patients with cardiovascular diseases. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prophylactics* 2015;14(1):53–62. (In Russ.).]
9. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283(7):897–903.
10. Patel P. D., Arora R.R. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(6):439–68.
11. Руднева Л.Ф., Иваненко В.Н. Расслаивающая аневризма аорты. *Советская медицина* 1981;(1):94–6. [Rudneva L.F., Ivanenko V.N. Dissecting aneurysm of aorta. *Sovetskaya meditsina* = *Soviet Medicine* 1981;(1):94–6. (In Russ.).]
12. Руксин В.В. Неотложная кардиология: руководство для врачей. 6-е изд., перераб. и доп. СПб.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Ruksin V.V. Urgent cardiology: physicians' guidelines. 6th revised and enlarged edition. Saint Petersburg: GEOTAR-Media, 2007. (In Russ.).]

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.А. Долгополова

Кафедра госпитальной терапии медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет»;

Россия, 628412 Сургут, проспект Ленина, 1;

БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; Россия, 628408 Сургут, ул. Энергетиков, 14

Контакты: Диана Анатольевна Долгополова Diana100187@yandex.ru

Цель исследования — выявить предикторы снижения гломерулярной фильтрации у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Проанализированы 145 историй болезни пациентов с диагнозом ХОБЛ. Большинство (84,1 %, $n = 122$) из них — лица мужского пола (средний возраст мужчин $60,7 \pm 0,9$ года, средний возраст женщин $62,0 \pm 2,7$ года). Проведен сравнительный анализ распространенности факторов риска хронической болезни почек (ХБП) у больных ХОБЛ: возраст, пол, курение, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и др. Рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), согласно которой пациенты были разделены на 6 групп: 1-я группа — гиперфильтрация, 2-я — $СКФ_{CKD-EPI} \geq 90$ мл/мин/1,73 м², 3-я — $СКФ_{CKD-EPI} 60-89$ мл/мин/1,73 м², 4-я — $СКФ_{CKD-EPI} 45-59$ мл/мин/1,73 м², 5-я — $СКФ_{CKD-EPI} 30-44$ мл/мин/1,73 м² и 6-я — $СКФ_{CKD-EPI} < 30$ мл/мин/1,73 м².

Результаты. У больных ХОБЛ имеет место высокая частота встречаемости факторов риска ХБП. Обнаружена корреляция между распространенностью факторов риска ХБП и тяжестью ХОБЛ. Основные предикторы развития ХБП у больных ХОБЛ: длительность ХОБЛ > 9 лет, индекс массы тела $> 26,5$ кг/м², индекс курящего человека $> 51,3$, альбумин $> 44,0$ г/л, общий белок $> 70,0$ г/л, объем форсированного выдоха за первую секунду $\leq 1,6$ л, размер правого предсердия $> 35,5$ мм, систолическое давление в легочной артерии $> 36,6$ мм рт. ст., толщина задней стенки левого желудочка $> 10,5$ мм, индекс Тиффно ≤ 62 %.

Заключение. Установлено, что у больных ХОБЛ имеет место высокая частота возникновения как традиционных, так и неспецифических факторов риска снижения СКФ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, факторы риска, кардиоренальный континуум, кластерный подход, предиктивная диагностика, гипоксия, скорость клубочковой фильтрации, коморбидность, бронхиальная обструкция

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57

PREDICTORS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.A. Dolgoplova

Department of hospital therapy, Surgut State University, Medical Institute; 1 Prospect Lenina, Surgut 628412, Russia;

Surgut District Clinical Hospital; 14 Energetikov St., Surgut 628408, Russia

Objective: to identify predictors of reduction of glomerular filtration in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. Maps analyzed 145 patients with a diagnosis of COPD. The majority (84.1 %, $n = 122$) were male (the average age of men 60.7 ± 0.9 years, average age of women 62.0 ± 2.7 years). A comparative analysis of the prevalence of risk factors for chronic kidney disease (CKD) in patients with COPD by age, sex, smoking, hypertension, overweight and others. Calculated glomerular filtration rate (GFR) by using the equation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), according to which the patients were divided into 6 groups: group 1 — hyperfiltration, group 2 — $GFR_{CKD-EPI} \geq 90$ ml/min/1.73 m², group 3 — $GFR_{CKD-EPI} 60-89$ ml/min/1.73 m², group 4 — $GFR_{CKD-EPI} 45-59$ ml/min/1.73 m², group 5 — $GFR_{CKD-EPI} 30-44$ ml/min/1.73 m² and group 6 — $GFR_{CKD-EPI} < 30$ ml/min/1.73 m².

Results. In COPD patients there is a high frequency of risk factors for CKD. The correlation between the prevalence of risk factors for CKD and the severity of COPD. The main predictors of CKD in patients with COPD: COPD experience more than 9.0 years, body mass index more than 26.5 kg/m², smoker index more of 51.3, albumin 44.0 g/l, total protein of more than 70.0 g/l, forced expiratory volume in the first second of less than 1.6 l, right atrium more than 35.5 mm, systolic pulmonary artery pressure more than 36.6 mm Hg, the thickness of the posterior wall of the left ventricle more than 10.5 mm, the Tiffeneau index less than 62.0 %.

Conclusion. It is established that in COPD patients there is a high frequency of both traditional and additional risk factors for reduced GFR.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, risk factors, cardiorenal continuum, cluster approach, predictive diagnostics, hypoxia, glomerular filtration rate, comorbidity, bronchial obstruction

Введение

В сложившихся условиях «популярности» темы коморбидности большинство терапевтических научных школ рассматривают конкретные нозологии, в том числе и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), в тесной связи с другими часто встречающимися социально значимыми заболеваниями [1–7], одним из которых является и хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, поскольку она широко распространена, связана с резким ухудшением качества жизни, высокой смертностью и (в терминальной стадии) приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии [8]. Имеющаяся на сегодняшний день концепция факторов риска (ФР) развития и прогрессирования ХБП практически полностью совпадает с таковыми при ХОБЛ [8, 9]. ХОБЛ является заболеванием респираторного тракта с такими доказанными системными эффектами, как гипоксемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс и, как следствие, эндотелиальная дисфункция [9, 10]. Кроме того, большинство системных проявлений ХОБЛ, такие как анемия, депрессия, минерально-костные нарушения, сердечно-сосудистые осложнения, совпадают с проявлениями ХБП и могут ошибочно расцениваться исключительно как проявления ХОБЛ [10–13]. Поиск эффективных методов предупреждения и лечения состояний с полиморбидным фоном является одной из важнейших медико-социальных проблем в связи с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением в популяции пациентов с сочетанными заболеваниями. Признается актуальным поиск наиболее информативных предикторов риска развития гломерулярной дисфункции при ХОБЛ, выявление которых на ранних стадиях следует относить к вопросам предиктивной диагностики.

Цель работы — выявить предикторы снижения гломерулярной фильтрации у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Проанализированы 145 историй болезни стационарных пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ I–IV степени тяжести в соответствии с критериями ХБП [8, 18]. Большинство (84,1 %, $n = 122$) были лицами мужского пола ($p < 0,001$) (средний возраст $60,7 \pm 0,9$ года), в каждом 6-м наблюдении в исследование вошли женщины (15,8 %, $n = 23$) (средний возраст $62,0 \pm 2,7$ года) ($p = 0,585$). Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) [14]. Распределение больных проводили по возрастным категориям, с учетом классификации Всемирной организации здравоохранения: 18–44 года — молодой возраст, 45–59 лет — средний возраст, 60–74 года — пожилой возраст, 75–89 лет — старческий возраст [15].

Проведен сравнительный анализ распространенности ФР развития и прогрессирования ХБП у больных ХОБЛ: возраст, пол, курение, артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного обмена, избыточная масса тела, включая ожирение, и др. Изучена частота сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), патология мочевыделительной системы (МВС)), оказывающих существенное влияние на прогноз для пациентов [16]. Всем больным выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD–EPI) 2009 г. в модификации 2011 г. Расчет проведен на основании уровня сывороточного креатинина, для женщин с уровнем креатинина $\leq 0,7$ мг/100 мл по формуле

$$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{СКГ}/0,7)^{0,328},$$

с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/100 мл —

$$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{СКГ}/0,7)^{1,210};$$

для мужчин с уровнем креатинина $\leq 0,9$ мг/100 мл по формуле

$$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{СКГ}/0,9)^{-0,412},$$

при уровне креатинина $> 0,9$ мг/100 мл по формуле

$$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{СКГ}/0,9)^{-1,210} [8, 17].$$

Соответственно величине СКФ_{CKD–EPI} пациенты с ХОБЛ разделены на 6 групп: в 1-ю группу вошли больные с гиперфильтрацией, во 2-ю — с СКФ_{CKD–EPI} ≥ 90 мл/мин/1,73 м², в 3-ю — с СКФ_{CKD–EPI} 60–89 мл/мин/1,73 м², в 4-ю — с СКФ_{CKD–EPI} 45–59 мл/мин/1,73 м², в 5-ю — с СКФ_{CKD–EPI} 30–44 мл/мин/1,73 м² и в 6-ю — с СКФ_{CKD–EPI} < 30 мл/мин/1,73 м².

Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, протокол и дизайн исследования одобрены этическим комитетом (протокол № 3 от 30.04.2014).

Статистические методы исследования включали пакет электронных таблиц Microsoft Excel, статистические расчеты с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Для оценки межгрупповых различий использовали t -критерий Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) $\pm$ стандартное отклонение. При анализе таблиц сопряженности использовали χ^2 -критерий Пирсона. Анализ взаимосвязей переменных проводили методом линейного корреляционного анализа Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмена (r_s). Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Кластеры ФР снижения СКФ у больных ХОБЛ определяли с помощью многофакторного анализа: кластерного анализа методами построения деревьев классификации и К-средних, факторного анализа методом главных компонент.

Результаты и обсуждение

Оптимальный уровень СКФ_{СКД-ЕП} в пределах 90–110 мл/мин/1,73 м² имел каждый 5-й наблюдаемый ($n = 28$; 19,3 % больных). В когорте обследуемых преобладали пациенты с умеренным снижением СКФ_{СКД-ЕП} 60–89 мл/мин/1,73 м² ($n = 77$; 53,1 % больных). Такая СКФ, согласно имеющимся рекомендациям, соответствует стадии ХБП С2 и считается «возрастной нормой» для лиц пожилого возраста, удельный вес которых в выборке составил 58,6 % ($n = 85$) и является характерным для больных ХОБЛ [8, 14, 18]. Гиперфльтрация выявлена у 4,1 % пациентов ($n = 6$), снижение СКФ_{СКД-ЕП} в пределах 45–59 мл/мин/1,73 м² – у 13,1 % ($n = 19$). Согласно Национальным рекомендациям 2012 г., эта группа наиболее высокого сердечно-сосудистого риска, в 2 и более раз превышающего таковой при СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² [13, 18]. Преобладание пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в данной группе свидетельствует о важной роли хронической гипоксии в развитии патологического процесса [14, 18]. У каждого 10-го пациента обнаружена СКФ_{СКД-ЕП} 30–44 мл/мин/1,73 м² ($n = 12$; 8,2 % больных), СКФ_{СКД-ЕП} < 30 мл/мин/1,73 м² – у 2,06 % пациентов ($n = 3$).

Во всех группах преобладали мужчины, что связано с особенностью эпидемиологии ХОБЛ [14, 18]: в 1-й – 100 %, во 2-й – 85,7 %, в 3-й – 81,8 %, в 4-й – 89,4 %, в 5-й – 83,3 % и в 6-й – 66,6 % пациентов ($p < 0,05$) (табл. 1). Наибольшую долю составили лица пожилого возраста – 58,6 % ($n = 85$) ($p = 0,110$). Число мужчин пожилого возраста, страдающих ХОБЛ, составило 59,0 % ($n = 72$), женщин – 31,2 % ($n = 7$). У каждого 2-го пациента старше 60 лет ($p = 0,278$) регистрировали СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между возрастом и СКФ_{СКД-ЕП} ($r = -0,426$; $p < 0,05$).

Избыточная масса тела, ожирение зарегистрированы у каждого 2-го пациента ($n = 72$; 49,6 %) в выборке ($p = 0,973$), что несколько превышает общепопуляционные исследования (30–35 %) [19]. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) в когорте обследуемых соответствовало избыточной массе тела, составив $26,6 \pm 0,6$ кг/м². ИМТ был выше в группе с СКФ_{СКД-ЕП} < 30 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,05$).

Распространенность АГ среди больных ХОБЛ составила 59,3 % ($n = 86$; $p = 0,083$). Несмотря на то, что частота коморбидной сердечно-сосудистой патологии

Таблица 1. Распространенность факторов риска развития хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

	1-я группа (СКФ > 110 мл/ мин/1,73 м ²)	2-я группа (СКФ 90– 110 мл/мин/ 1,73 м ²)	3-я группа (СКФ 89– 60 мл/мин/ 1,73 м ²)	4-я группа (СКФ 59– 45 мл/мин/ 1,73 м ²)	5-я группа (СКФ 44– 30 мл/мин/ 1,73 м ²)	6-я группа (СКФ < 30 мл/ мин/1,73 м ²)	χ^2	p
	1	2	3	4	5	6		
Фактор риска	4,1 % ($n = 6$)	20 % ($n = 28$)	53,1 % ($n = 77$)	13,1 % ($n = 19$)	8,2 % ($n = 12$)	2,0 % ($n = 3$)	$\chi^2_{1-2} = 11,533$ $\chi^2_{1-3} = 47,236$ $\chi^2_{1-4} = 5,236$ $\chi^2_{1-5} = 16,116$ $\chi^2_{1-6} = 4,864$ $\chi^2_{2-3} = 16,739$ $\chi^2_{2-4} = 25,713$ $\chi^2_{2-5} = 35,935$ $\chi^2_{2-6} = 53,975$ $\chi^2_{3-4} = 9,435$ $\chi^2_{3-5} = 4,008$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,022$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{1-6} = 0,027$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,002$ $p_{4-6} = 0,045$
Мужской пол	100 % ($n = 6$)	85,7 % ($n = 24$)	81,8 % ($n = 63$)	89,4 % ($n = 17$)	83,3 % ($n = 10$)	66,6 % ($n = 2$)		$p > 0,05$
Возраст > 60 лет	16,6 % ($n = 1$)	35,7 % ($n = 10$)	54,5 % ($n = 42$)	71,2 % ($n = 14$)	66,6 % ($n = 8$)	66,6 % ($n = 2$)		$p > 0,05$
Индекс массы тела > 25,0 кг/м ²	16,6 % ($n = 1$)	42,8 % ($n = 12$)	53,2 % ($n = 41$)	47,3 % ($n = 9$)	33,3 % ($n = 4$)	100 % ($n = 2$)		$p > 0,05$
Сахарный диабет	0	10,7 % ($n = 3$)	10,3 % ($n = 8$)	5,2 % ($n = 1$)	0	33,3 % ($n = 1$)		$p > 0,05$
Артериальная гипертензия	16,6 % ($n = 1$)	64,2 % ($n = 18$)	55,8 % ($n = 43$)	68,4 % ($n = 13$)	75 % ($n = 9$)	66,6 % ($n = 2$)		$p > 0,05$
Ишемическая болезнь сердца	0	7,1 % ($n = 2$)	15,5 % ($n = 12$)	31,6 % ($n = 6$)	33,3 % ($n = 4$)	33,3 % ($n = 1$)		$p > 0,05$
Патология моче- выделительной системы	0	0	2,5 % ($n = 2$)	5,2 % ($n = 1$)	16,6 % ($n = 2$)	66,6 % ($n = 2$)		$p > 0,05$

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Факторы риска снижения гломерулярной фильтрации при хронической обструктивной болезни легких

Фактор риска	1-я группа (> 110), n = 6	2-я группа (90–110), n = 28	3-я группа (89–60), n = 77	4-я группа (59–45), n = 19	5-я группа (44–30), n = 12	6-я группа (< 30), n = 3	t	p
	1	2	3	4	5	6		
Индекс курящего человека	58,7 ± 25,0	44,5 ± 5,4	49,7 ± 3,5	43,8 ± 7,9	52,5 ± 5,5	27,0 ± 3,0	$t_{5-6} = 2,239$	$p_{5-6} = 0,043$
Индекс массы тела, кг/м ²	21,8 ± 2,6	24,7 ± 1,1	27,6 ± 0,9	25,6 ± 1,1	27,2 ± 2,2	30,9 ± 1,6	$t_{1-6} = 2,305$	$p_{1-6} = 0,050$
Количество обострений хронической обструктивной болезни легких в год	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,5		$p > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	52,6 ± 4	68,9 ± 2	91,7 ± 1	119,0 ± 3	135,9 ± 7	255,5 ± 42	$t_{1-2} = 2,551$ $t_{1-3} = 7,094$ $t_{1-4} = 9,654$ $t_{1-5} = 7,290$ $t_{1-6} = 7,121$ $t_{2-3} = 7,588$ $t_{2-4} = 11,10$ $t_{2-5} = 10,20$ $t_{2-6} = 12,77$ $t_{3-4} = 7,789$ $t_{3-5} = 9,168$ $t_{3-6} = 15,88$ $t_{4-5} = 2,229$ $t_{4-6} = 7,952$ $t_{5-6} = 4,890$	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,034$ $p_{4-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$
Альбумин, г/л	—	39,2 ± 1,4	41,8 ± 3,7	48,8 ± 5,8	57,5 ± 2,5	45,0 ± 0,1	$t_{2-5} = 6,807$ $t_{5-6} = 2,431$	$p_{2-5} < 0,001$ $p_{5-6} = 0,030$
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, %	65,5 ± 15,3	40,6 ± 3,9	45,6 ± 2,3	47,7 ± 5,1	39,6 ± 7,3	38,4 ± 3,7	$t_{1-2} = 2,310$ $t_{1-3} = 2,179$	$p_{1-2} = 0,027$ $p_{1-3} = 0,032$
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, л	2,0 ± 0,5	1,29 ± 0,1	4,4 ± 1,6	1,27 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,5	$t_{1-2} = 2,301$ $t_{1-4} = 2,262$ $t_{1-5} = 2,014$	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-4} = 0,033$ $p_{1-5} = 0,050$
Индекс Тиффно, %	79,4 ± 11	57,7 ± 4,2	64,4 ± 2,1	57,5 ± 4,7	54,2 ± 6,2	56,2 ± 3,3	$t_{1-2} = 2,095$ $t_{1-3} = 1,806$ $t_{1-4} = 2,121$ $t_{1-5} = 2,161$	$p_{1-2} = 0,044$ $p_{1-3} = 0,050$ $p_{1-4} = 0,045$ $p_{1-5} = 0,046$
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	10,0 ± 0,1	9,8 ± 0,3	10,6 ± 0,4	11,4 ± 0,6	10,6 ± 0,4	13,0 ± 0,1	$t_{1-6} = 18,708$ $t_{2-4} = 2,612$ $t_{2-6} = 3,437$ $t_{3-4} = 0,930$ $t_{3-5} = 0,000$ $t_{5-6} = 2,913$	$p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,012$ $p_{2-6} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,355$ $p_{3-5} = 1,000$ $p_{5-6} = 0,012$
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	17,0 ± 0,1	28,3 ± 5,3	40,6 ± 4,7	36,0 ± 4,0	45,5 ± 2,5	47,0 ± 0,1	$t_{1-4} = 2,630$ $t_{1-6} = 187,08$ $t_{2-5} = 2,069$	$p_{1-4} = 0,015$ $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-5} = 0,045$
Правое предсердие, мм	36,0 ± 0,1	34,3 ± 1,4	37,3 ± 1,6	37,0 ± 2,2	35,4 ± 3,1	29,0 ± 0,1	$t_{1-6} = 43,653$	$p_{1-6} < 0,001$

была сопоставима при различных значениях СКФ_{CKD-EPI}, регистрация АГ (68,4 %) в группе пациентов с СКФ_{CKD-EPI} 45–59 мл/мин/1,73 м² была значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без нарушения функции почек (от 23,0 до 43,6 % в зависимости от тяжести ХОБЛ по данным литературы) [19].

Вероятно, большую роль в возникновении клубочковой гипоперфузии у пациентов с ХОБЛ играет курение, общий ФР для ХОБЛ и ХБП, распространенность которого составила 79,3 % ($n = 115$; $p < 0,001$)

(табл. 2). Индекс курящего человека (ИКЧ) был наибольшим в группе с СКФ_{CKD-EPI} 30–44 мл/мин/1,73 м² и коррелировал с тяжестью ХОБЛ ($p < 0,05$).

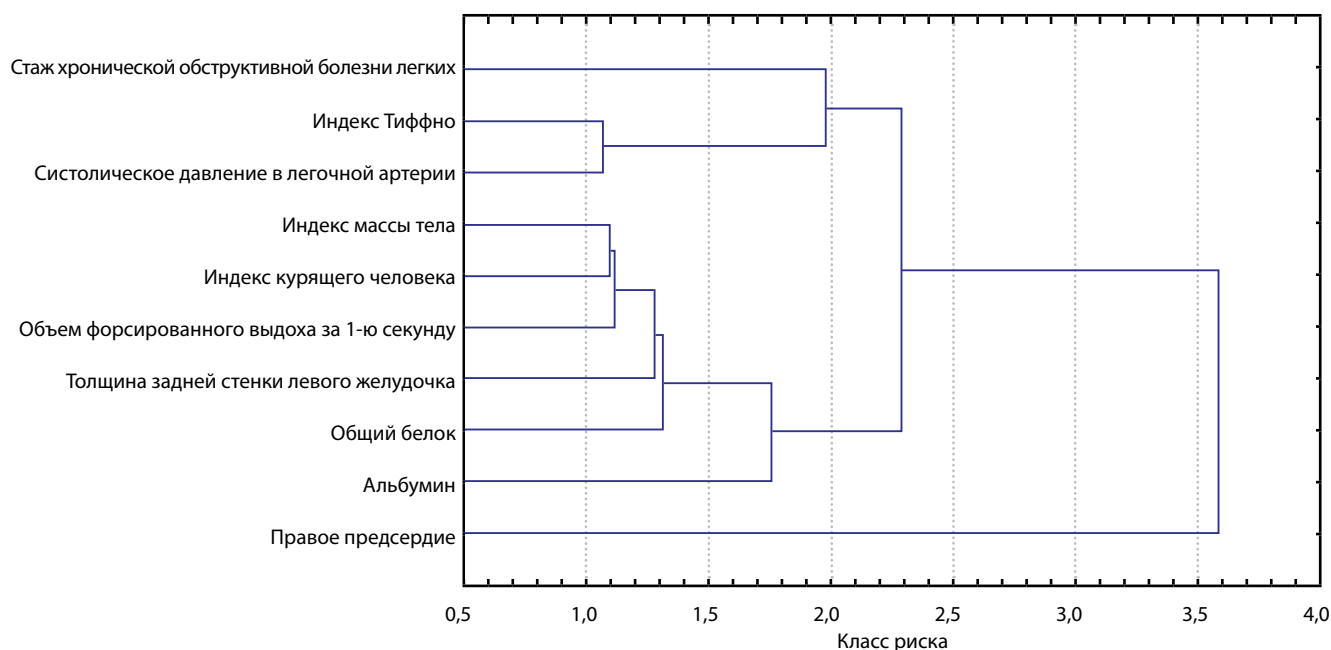
Средний уровень креатинина в зависимости от показателя СКФ_{CKD-EPI} представлен в табл. 2. Уровень креатинина в выборке составил $95,9 \pm 2,8$ мкмоль/л. Показатель креатинина ≥ 90 мкмоль/л обнаружен у 55,1 % пациентов ($n = 80$). Средняя величина объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в когорте больных ХОБЛ составила $45,1 \pm 1,8$ %: мужчины

$43,8 \pm 1,9 \%$, женщины $51,5 \pm 4,8 \%$ ($p = 0,114$); $1,6 \pm 0,2$ л: мужчины $1,7 \pm 0,3$ л, женщины $1,0 \pm 0,1$ л ($p = 0,315$). Показатели ОФВ₁ и индекс Тиффно были ниже в группах СКФ_{CKD-EPI} в пределах 90–110 мл/мин/1,73 м², СКФ_{CKD-EPI} 60–89 мл/мин/1,73 м², СКФ_{CKD-EPI} в пределах 45–59 мл/мин/1,73 м², СКФ_{CKD-EPI} 30–44 мл/мин/1,73 м², чем в группе пациентов с гиперфильтрацией ($p < 0,05$).

У большинства пациентов с ХОБЛ (25–60 %) развивается белково-энергетическая недостаточность вплоть до «легочной кахексии» [20, 21]. У таких больных наблюдается большая степень проявлений системного воспаления и питательной недостаточности. Это выражается в более высоких концентрациях интерлейкина 6 (ИЛ-6), более значимом повышении содержания адипонектина и ухудшении показателей нутритивного статуса, а именно снижении индекса массы тела, тощей массы тела, количества кожно-жировой клетчатки. Вследствие потери мышечной ткани закономерно снижается и уровень креатинина сыворотки крови, напрямую от нее зависящий [7]. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, проявляющийся повышенным распадом тканевых белков и усиленным расходом углеводно-липидных резервов и тесно связанный с системной воспалительной реакцией, метаболическим ацидозом, дисбалансом гормонов с анаболическим действием, является результатом системной воспалительной реакции и диагностируется в среднем у половины больных ХБП. Катаболизму белков и уменьшению мышечной массы способствует также развивающийся при ХБП дисбаланс гормонов с анаболическим действием — повышенная секреция паратиреоидного гормона, резистентность к гормону роста, дефицит

андрогенов, подавление ингибитора фактора роста 1. Уремические токсины, часть из которых являются анорексигенами и большинство из которых — это продукты белкового обмена, оказывают негативное воздействие, начиная с окислительного стресса до эндотелиальной дисфункции, нарушения синтеза оксида азота, развития интерстициального фиброза почек, саркопении, нарастания протеинурии и отрицательного влияния на скорость прогрессирования ХБП [13, 22]. В такой ситуации возникает противоречие между необходимостью поддержания адекватного нутритивного статуса пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП на фоне формирующейся или уже существующей белково-энергетической недостаточности и необходимостью ограничения потребления белка в целях замедления прогрессирования почечной недостаточности. Установлено, что строгая малобелковая диета в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот позволяет различными путями уменьшать традиционные и нетрадиционные ФР и прогрессирования ХБП, ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидных пациентов [13]. Обнаружение отрицательной корреляционной связи между СКФ_{CKD-EPI} и уровнем альбумина ($r = -0,268$; $p < 0,05$) и альфа-1-глобулином ($r = -0,334$; $p < 0,05$) в исследовании подтверждает общеизвестные механизмы развития ХБП при высокобелковой диете и гиперкатаболическом синдроме.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между СКФ_{CKD-EPI} и толщиной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($r = -0,356$; $p < 0,05$). Также выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем креатинина и ТЗСЛЖ ($r = 0,334$;



Кластеры факторов риска хронической болезни почек при хронической обструктивной болезни легких

$p < 0,05$). Установлено, что по мере снижения гломерулярной фильтрации нарастает гипертрофия левого желудочка ($p < 0,001$), что, вероятно, обусловлено патогенетическими механизмами (увеличением объема циркулирующей крови, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличением пред- и постнагрузки при ХБП). Данные зависимости объяснимы в рамках «кардиоренального континуума» [23].

По данным многофакторного анализа выделены основные предикторы снижения СКФ у больных ХОБЛ (см. рисунок): длительность ХОБЛ > 9 лет, ИМТ $> 26,5$ кг/м², ИКЧ $> 51,3$, альбумин в крови > 44 г/л,

уровень общего белка > 70 г/л, ОФВ₁ $\leq 1,6$ л, ТЗСЛЖ $> 10,5$ мм, индекс Тиффно ≤ 62 %.

Заключение

Актуальной остается ранняя диагностика ХБП при ХОБЛ, которая затруднена из-за общности как ФР, так и системных проявлений. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ имеет место высокая частота ФР ХБП. Гипофильтрации при ХОБЛ способствуют: длительность ХОБЛ > 9 лет, ИМТ $> 26,5$ кг/м², ИКЧ $> 51,3$, альбумин > 44 г/л, общий белок > 70 г/л, ОФВ₁ $\leq 1,6$ л, ТЗСЛЖ $> 10,5$ мм, индекс Тиффно ≤ 62 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением. Пульмонология 2014;(6):25–32. [Chuchalin A.G., Tseyмах I.Ya., Momot A.P. et al. Changes in systemic inflammatory and hemostatic responses in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic heart failure and obesity. Pul'monologiya = Pulmonology 2014;(6):25–32. (In Russ.)].
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Ли В.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких – проблемы выбора терапии. Лечащий врач 2012;(7):77–81. [Zadionchenko V.C., Adasheva T.V., Lee V.V. et al. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease – problems in the choice of therapy. Lechashchiy vrach = Doctor 2012;(7):77–81. (In Russ.)].
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка. Клиническая геронтология 2012;18(1–2):36–42. [Lazebnik L.B., Konev V.Yu., Efremov L.I. Polymorbidity in geriatric practice: quantitative and qualitative evaluation. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2012;18(1–2):36–42. (In Russ.)].
4. Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М. Остеопороз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? Consilium medicum 2007;9(12):42–8. [Dvoretzkiy L.I., Chistyakova E.M. Osteoporosis in patients with COPD: comorbidity or systemic manifestation? Consilium medicum 2007;9(12):42–8. (In Russ.)].
5. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина 2009;87(12):69–71. [Belyalov F.I. Twelve theses of comorbidity. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2009;87(12):69–71. (In Russ.)].
6. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив 2015;87(5):4–9. [Nasonov E.A., Gordeev A.V., Galushko E.A. Rheumatic diseases and multimorbidity. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2015;87(5):4–9. (In Russ.)].
7. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности. Лечащий врач 2015;(10):16. [Skotnikov A.S., Dokhova O.M., Shul'gina E.S. Place COPD in the development and progression of comorbidity. Lechashchiy vrach = Doctor 2015;(10):16. (In Russ.)].
8. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология 2012;16(1):85–115. [Smirnov A. V., Shilov E. M., Dobronravov V.A. et al. The national recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nefrologiya = Nephrology 2012;16(1):85–115. (In Russ.)].
9. Мое Ш.М., Роудебаш В.А., Дрюке Т.В. Клинические практические рекомендации по диагностике, оценке, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (МКН-ХБП). (Краткое изложение KDIGO). Нефрология и диализ 2011;13(1):8–12. [Moe Sh.M., Roudebush V.A., Drueke T.B. Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (MKN-CKD). A brief statement by KDIGO. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis 2011;13(1):8–12. (In Russ.)].
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available at: <http://www.goldcopd.org/>.
11. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int 2011;80(12):1258–70. DOI: 10.1038/ki.2011.368.
12. Drueke T.B., Parfrey P.S. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). Kidney Int 2012;82(9):952–60. DOI: 10.1038/ki.2012.270.
13. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая нефрология 2015;(2–3):27–32. [Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Peculiarities of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology 2015;(2–3):27–32. (In Russ.)].
14. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(4):347–65.
15. Валентей Д.И. Демографический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 1985. [Demographic encyclopedic dictionary. Valentey D.I. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya, 1985. (In Russ.)].
16. Оленко Е.С. Кодочигова А.И., Киричук В.Ф. и др. Факторы риска раз-

- вития хронической болезни почек. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки 2012;17(4):1293–9. [Olenko E.S., Kodochigova A.I., Kirichuk V.F. et al. Risk factors for development of chronic kidney disease. Vestnik Tambovskogo universiteta = Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences 2012;17(4):1293–9. (In Russ.)].
17. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150(9):604–12.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Российское респираторное общество, 2013. Доступно по: <http://www.pulmonology.ru/download/COPD20142.doc>. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of COPD. Russian respiratory society, 2013. Available at: <http://www.pulmonology.ru/download/COPD20142.doc>. (In Russ.)].
19. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. Системные гипертензии 2013;10(1):5–35. [Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Recommendations of Russian Medical Society on Arterial Hypertension and Russian Respiratory Society. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2013;10(1):5–35. (In Russ.)].
- Украинцев С.Е., Брежнева Т.Ю. Кахексия при хронической обструктивной болезни легких: диагностика и лечение. Пульмонология 2012;(3):104–8. [Ukrainsev S.E., Brezhneva T.Yu. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and treatment. Pul'monologiya = Pulmonology 2012;(3):104–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-104-108.
20. Man W.D., Kemp P., Moxham J., Polkey M.I. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. Clin Sci (Lond) 2010;117(7):251–64. DOI: 10.1042/CS20080659.
21. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011;155(3):179–91. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008.
22. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Терапевтический архив 2004;76(6):39–46. [Mukhin N.A. Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. et al. Cardioresenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2004;76(6):39–46. (In Russ.)].

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Т.М. Мураталиев¹, В.К. Звенцова¹, Ю.Н. Неклюдова¹, З.Т. Раджапова², С.Ю. Мухтаренко¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова; Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3;

²Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина; Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Юлия Николаевна Неклюдова nekludova05@yandex.com

Цель исследования — изучение гендерных особенностей течения и лечения острого инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. В исследование включены 244 пациента в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст $61,2 \pm 12,3$ года) с диагнозом ИМ, которые были разделены на 2 группы по половому признаку: 1-я группа — 80 (32,8 %) женщин, 2-я группа — 164 (67,2 %) мужчины. Оценивались демографические данные пациента, диагноз и его осложнения, сопутствующая патология, анамнез и факторы риска (ФР) коронарной болезни сердца (КБС), лечебные мероприятия, проводимые на госпитальном этапе, частота летальных исходов в период госпитализации и в течение 12 мес после перенесенного ИМ.

Результаты. У женщин ИМ статистически значимо чаще развивался на фоне артериальной гипертензии ($p < 0,01$), сахарного диабета ($p < 0,05$) и ожирения ($p < 0,05$), а распространенность курения была выше в мужской популяции ($p < 0,01$). Самым частым осложнением ИМ в обеих группах явилась острая сердечная недостаточность (СН), которая регистрировалась у 53,7 % женщин и 55,5 % мужчин (относительный риск (ОР) 0,96; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,75–1,23; $p > 0,05$), но тяжелая СН III–IV класса чаще встречалась в женской популяции (31,2 % против 23,7 %; ОР 1,31; 95 % ДИ 0,85–2,01; $p > 0,05$). Частота летальных исходов была статистически значимо выше у женщин (27,5 % против 15,2 %; ОР 1,8; 95 % ДИ 1,08–2,99; $p < 0,05$), у них чаще регистрировалась как госпитальная (18,7 % против 9,1 %; ОР 2,05; 95 % ДИ 1,05–3,98; $p < 0,05$), так и постгоспитальная смертность (8,7 % против 6,1 %; ОР 1,43; 95 % ДИ 0,56–3,63; $p > 0,05$). В течение первых 6 мес после ИМ тенденция к большей частоте летальных исходов прослеживалась у женщин (6,2 % против 1,8 %; ОР 3,41; 95 % ДИ 0,83–13,9; $p > 0,05$), а у мужчин она была выше спустя 6–12 мес после выписки из стационара (4,3 % против 2,5 %; ОР 0,58; 95 % ДИ 0,12–2,75; $p > 0,05$).

Заключение. Наиболее значимыми факторами риска развития ИМ у женщин являются сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение. Течение ИМ у женщин ассоциировано с развитием тяжелой СН, а ближайший прогноз и исход ИМ у женщин более неблагоприятны, чем у мужчин.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, факторы риска, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гендерные особенности, летальность, реваскуляризация миокарда, коронароангиография, чрескожное коронарное вмешательство

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-58-63

THE ROLE OF GENDER FEATURES IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

T.M. Murataliev¹, V.K. Zventsova¹, Yu.N. Neklyudova¹, Z.T. Radzhapova², S.Yu. Mukhtarenko¹

¹Akad. M. Mirрахимов National Center of Cardiology and Therapy; 3 Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyz Republic

²The first Russian President B.N. Eltzyr Kyrgyz-Russian Slavic University; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic

Objective: investigation of gender features and their role in progression and treatment of acute myocardial infarction (MI).

Materials and methods. 244 patients aged 30–85 (mean age 61.2 ± 12.3) with MI were included in this study. They were divided into 2 groups depending on their gender: the 1st group was comprised of 80 (32.8 %) women, the 2nd group — of 164 (67.2 %) men. We evaluated patients' demographic data, diagnosis and its complications, comorbidities, medical history and risk factors (RF) of coronary heart disease (CHD), in-patient therapeutic activities, in-hospital mortality rate, and 12-month mortality rate after MI.

Results. In women MI was significantly more often associated with arterial hypertension ($p < 0,01$), diabetes mellitus ($p < 0,05$) and obesity ($p < 0,05$); prevalence of smoking was higher among men ($p < 0,01$). The most common MI complication in both groups was acute heart failure (HF), registered in 53.7 % of females and 55.5 % of males (relative risk (RR) 0.96; 95 % confidence interval (CI) 0.75–1.23; $p > 0,05$), however severe (class III–IV) heart failure was more common in female population (31.2 % vs 23.7 %; RR 1.31; 95 % CI 0.85–2.01; $p > 0,05$). Mortality rate was higher in women than in men (27.5 % vs 15.2 %; RR 1.8; 95 % CI 1.08–2.99; $p < 0,05$), the same trend was observed both for their in-hospital mortality (18.7 % vs 9.1 %; RR 2.05; 95 % CI 1.05–3.98; $p < 0,05$) and post-discharge mortality (8.7 % vs 6.1 %; RR 1.43; 95 % CI 0.56–3.63; $p > 0,05$). During the first 6 months after MI we found a tendency of higher mortality rate in females than in males (6.2 % vs 1.8 %; RR 3.41; 95 % CI 0.83–13.9; $p > 0,05$), but after 6–12 months after discharge males tended to have higher mortality than females (4.3 % vs 2.5 %; RR 0.58; 95 % CI 0.12–2.75; $p > 0,05$).

Conclusion. The most important risk factors for MI in females are diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity. MI in women is associated with severe HF development; their immediate prognosis and disease outcome is usually less favorable, than in men.

Key words: myocardial infarction, coronary heart disease, heart failure, risk factors, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, gender features, mortality, myocardial revascularization, coronary angiography, percutaneous coronary intervention

Введение

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний коронарная болезнь сердца (КБС) остается лидером среди причин смерти как у мужчин, так и у женщин. Более 7 млн человек умирают ежегодно от КБС, что составляет 12,8 % всех смертельных случаев [1]. Каждый 6-й мужчина и каждая 7-я женщина в Европе умирает от инфаркта миокарда (ИМ). За последние 10 лет во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме с одновременным повышением заболеваемости ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) [2]. Кроме того, снижается ранняя и отдаленная летальность при ИМ, но, по некоторым данным, отмечается менее эффективное ее снижение в женской популяции [3–5].

Имеются значительные различия между полом, возрастом и типом ИМ. Результаты недавно проведенных исследований [6–8] показали, что в целом пожилые женщины имеют более благоприятный прогноз при ИМ, чем мужчины того же возраста, в то время как в более младших возрастных группах (до 60 лет) прогноз одинаков. Женщины с ИМбпST всех возрастных групп имеют более низкий риск смерти, чем мужчины. В отдаленном периоде ИМпST гендерных различий в прогнозе не выявлено, но в раннем постинфарктном периоде особенно высоким риск смерти остается среди молодых женщин по сравнению с мужчинами. У женщин до 60 лет выше риск развития таких осложнений, как кровотечения, сердечная недостаточность (СН), кардиогенный шок и острая почечная недостаточность [8–10].

Вместе с тем это не повлияло на тактику ведения женщин с ИМ. В реальной клинической практике отчетливо прослеживаются гендерные различия в подходах к фармакотерапии, хотя в настоящее время каких-либо половых различий в стратегии лечения ИМ не предусматривается. В руководстве Американской коллегии кардиологов по ведению больных с ИМбпST и нестабильной стенокардией [11], напротив, подчеркивается, что у женщин, как и у мужчин, лечебные мероприятия для оказания неотложной помощи и вторичной профилактики должны осуществляться одинаково, но из-за высокого риска кровотечений у женщин при дозировании антиагрегантов и антикоагулянтов следует учитывать массу тела и почечную функцию. Женщины получают такую же, как и мужчины, пользу от лечения аспирином, клопидогрелом, антикоагулянтами, бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-

превращающего фермента и статинами [12–14], но, несмотря на это, врачи менее склонны назначать им эти препараты как во время госпитализации, так и при выписке из стационара [15–17]. Кроме того, женщины реже, чем мужчины, подвергаются коронароангиографии (КАГ) и чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) [18, 19].

Таким образом, у мужчин и женщин ИМ остается ведущей причиной смерти, в связи с чем представляется актуальным проанализировать факторы, определяющие особенности клиники, течения, развитие осложнений и неблагоприятного прогноза ИМ в зависимости от пола.

Цель исследования — изучение гендерных особенностей течения и лечения острого ИМ.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 244 пациентов в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст $61,2 \pm 12,3$ года) с установленным диагнозом ИМ, поступивших на лечение в Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова с 2013 по 2014 г. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от пола: 1-ю группу составили 80 (32,8 %) женщин (средний возраст $67,6 \pm 10,6$ года), 2-ю — 164 (67,2 %) мужчины (средний возраст $58,1 \pm 11,8$ года). Диагноз ИМ устанавливался на основании 3-го универсального определения ИМ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [20]. В специально разработанную индивидуальную регистрационную карту вносились демографические данные пациента, диагноз и его осложнения, сопутствующая патология, анамнез и факторы риска (ФР) КБС, лечебные мероприятия, проводимые на госпитальном этапе. Частоту летальных исходов оценивали в период госпитализации и в течение 12 мес после перенесенного ИМ.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием программы Statistica 7.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), качественные признаки представлены как абсолютные частоты и процентные доли. Для статистического анализа количественных показателей использовали параметрический критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни, для качественных показателей — точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для изучения взаимосвязи между качественными переменными были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 , определены

относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОР. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая и демографическая характеристика больных представлена в табл. 1. В нашем исследовании у женщин ИМ развился в среднем на 9 лет позже, чем у мужчин ($67,6 \pm 10,6$ и $58,1 \pm 11,8$ года соответственно; $p < 0,05$). Выявлены значимые возрастные различия у обследованных пациентов. Большая часть (77,5 %) женщин с ИМ приходилась на старшую возрастную группу, тогда как в мужской популяции преобладали лица в возрасте 45–60 лет (60,4 %), $p < 0,01$.

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных с острым ИМ

Показатель	Женщины ($n = 80$)	Мужчины ($n = 164$)	p
Возраст, лет:			
до 45, n (%)	67,6 $\pm$ 10,6 2 (2,5)	58,1 $\pm$ 11,8 26 (15,9)	$< 0,05$
до 60, n (%)	16 (20,0)	73 (44,5)	$< 0,01$
старше 60, n (%)	62 (77,5)	65 (39,6)	$< 0,01$
Структура ИМ, n (%):			
ИМбпСТ	7 (8,8)	12 (7,3)	Нз
ИМпСТ	73 (91,2)	152 (92,7)	Нз
передний	38 (47,5)	74 (45,1)	Нз
задний	24 (30,0)	60 (36,6)	Нз
задний + правого желудочка	11 (13,7)	18 (11,0)	Нз
ИМТ, кг/м ²	29,4 $\pm$ 5,0	27,2 $\pm$ 4,4	Нз
САД при поступлении, мм рт. ст.	134,8 $\pm$ 27,6	138,0 $\pm$ 22,3	Нз
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	84,2 $\pm$ 13,7	76,5 $\pm$ 12,5	Нз
ЧСС, уд./мин	80,1 $\pm$ 20,1	88,5 $\pm$ 18,0	Нз
Анамнестические данные, n (%):			
стенокардия напряжения	35 (43,7)	46 (28,0)	$< 0,05$
ИМ	21 (26,2)	23 (14,0)	$< 0,05$
инсульт	6 (7,5)	15 (9,1)	Нз

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; Нз — различия между группами не значимы.

В структуре ИМ как у женщин, так и у мужчин преобладал ИМпСТ и составил 91,2 % против 92,7 % соответственно. ИМ передней локализации с одинаковой частотой диагностирован у лиц обоих полов (у 47,5 % женщин и у 45,1 % мужчин; $p > 0,05$), задней локализации соответственно у 30,0 и 36,6 % ($p > 0,05$), а в 13,7 % случаев у женщин и в 11,0 % случаев у мужчин задний ИМ сочетался с ИМ правого желудочка ($p > 0,05$). При анализе анамнестических данных выявлено, что дебютом КБС у женщин в 43,7 % явилась

стабильная стенокардия напряжения против 28,0 % у мужчин ($p < 0,05$). Эпизод ранее перенесенного ИМ также чаще отмечался в женской популяции (26,2 % против 14,0 %; $p < 0,05$), а частота инсульта в анамнезе была выше у лиц мужского пола (9,1 % против 7,5 %; $p > 0,05$).

Получены различия в частоте встречаемости основных ФР КБС у мужчин и женщин (табл. 2). Так, ИМ у женщин по сравнению с мужчинами статистически значимо чаще развивался на фоне артериальной гипертензии (81,2 % против 52,4 %; $p < 0,01$), сахарного диабета (36,2 % против 21,9 %; $p < 0,05$) и ожирения (60,0 % против 46,3 %; $p < 0,05$), а распространенность курения была выше в мужской популяции (39,6 % против 2,5 %; $p < 0,01$).

Анализ клинической картины позволил установить, что наиболее частой формой манифестации ИМ независимо от пола и возраста был типичный ангинозный приступ (табл. 3).

Таблица 2. Распространенность факторов риска у больных с острым инфарктом миокарда

Показатель	Женщины ($n = 80$)	Мужчины ($n = 164$)	p
Дислипидемия, n (%)	49 (61,2)	111 (67,6)	Нз
Артериальная гипертензия, n (%)	65 (81,2)	86 (52,4)	$< 0,01$
Сахарный диабет, n (%)	29 (36,2)	36 (21,9)	$< 0,05$
Ожирение, n (%)	48 (60,0)	76 (46,3)	$< 0,05$
Курение, n (%)	2 (2,5)	65 (39,6)	$< 0,01$

Таблица 3. Диагностика острого инфаркта миокарда

Показатель	Женщины ($n = 80$)	Мужчины ($n = 164$)	p
Клинический вариант течения, n (%):			
типичный	75 (93,8)	151 (92,2)	Нз
астматический	4 (5,0)	4 (2,4)	Нз
абдоминальный	1 (1,2)	3 (1,8)	Нз
церебральный	—	2 (1,2)	Нз
аритмический	—	—	Нз
бессимптомный	—	4 (2,4)	Нз
Время от начала симптомов до поступления, n (%):			
в 1-й час	6 (7,5)	10 (6,1)	Нз
до 12 ч	37 (46,2)	78 (47,6)	Нз
до 24 ч	15 (18,8)	21 (12,8)	Нз
более 24 ч	22 (27,5)	55 (33,5)	Нз
Средняя продолжительность болевого синдрома, мин	116,2 $\pm$ 40,6	79,8 $\pm$ 31,2	$< 0,05$
Тропонин, нг/мл	6,4 $\pm$ 3,6	5,7 $\pm$ 4,9	Нз
Коронароангиография, %	7,5	14,6	$< 0,05$

Примечание. Нз — различия между группами не значимы.

Среди атипичных форм ИМ у мужчин преобладали абдоминальный и бессимптомный варианты, у женщин — астматический.

Догоспитальный этап ИМ показал, что обращаемость за медицинской помощью в 1-й час от начала заболевания была крайне низкой и составила 6,1 % у мужчин и 7,5 % у женщин ($p > 0,05$). В последующие часы как мужчины, так и женщины одинаково часто принимали решение об обращении к врачу. Средняя продолжительность болевого синдрома была выше у женщин ($116,2 \pm 40,6$ мин против $79,8 \pm 31,2$ мин; $p < 0,05$), а уровень тропонина сыворотки крови в обеих группах не различался. Женщинам в период госпитализации реже проводили инвазивную диагностику (КАГ) (7,5 % против 14,6 %; $p < 0,05$).

Самым частым осложнением ИМ явилась острая СН, которая регистрировалась у 53,7 % женщин и 55,5 % мужчин (ОР 0,96; 95 % ДИ 0,75–1,23; $p > 0,05$), но если СН II класса по Killip чаще встречалась у лиц мужского пола, то тяжелая СН III–IV класса — в женской популяции, однако различия не достигли статистически значимых величин, $p > 0,05$ (табл. 4).

По наличию таких осложнений, как различные нарушения ритма и проводимости сердца, постинфарктная стенокардия, синдром Дресслера, нарушения ритма и проводимости, группы также не различались ($p > 0,05$). Статистически незначимым оказалось и рецидивирующее течение ИМ (1,2 % у женщин против

3,0 % у мужчин; $p > 0,05$), формирование острой аневризмы сердца (25,0 % против 26,2 %; $p > 0,05$) и тромба в полости левого желудочка (11,2 % против 5,5 %; $p > 0,05$).

В нашем исследовании общая летальность была высокой и составила 19,2 %, в стационаре — 12,3 % и в течение года после выписки — 6,9 % (табл. 4). Статистически значимо выше этот показатель был у женщин с ИМ (27,5 % против 15,2 %; ОР 1,8; 95 % ДИ 1,08–2,99; $p < 0,05$). У женщин выше была как госпитальная (18,7 % против 9,1 %; ОР 2,05; 95 % ДИ 1,05–3,98; $p < 0,05$), так и постгоспитальная смертность (8,7 % против 6,1 %; ОР 1,43; 95 % ДИ 0,56–3,63; $p > 0,05$). В течение первых 6 мес после перенесенного ИМ тенденция к большей частоте летальных исходов прослеживалась у женщин (6,2 % против 1,8 %; ОР 3,41; 95 % ДИ 0,83–13,9; $p > 0,05$), а у мужчин она была выше спустя 6–12 мес после выписки из стационара (4,3 % против 2,5 %; ОР 0,58; 95 % ДИ 0,12–2,75; $p > 0,05$).

Характеристика умерших больных представлена в табл. 5.

Средний возраст умерших женщин был статистически значимо выше, чем выживших ($71,4 \pm 8,7$ года против $64,5 \pm 12,6$ года; $p < 0,05$). В обеих группах смертность была выше в возрастной категории старше 60 лет, но статистически значимо у женщин (91,0 % против 64,0 %; $p < 0,05$), а в среднем возрасте 45–60 лет чаще умирали мужчины (36,0 % против 9,0 %; $p < 0,05$).

Таблица 4. Осложнения острого ИМ

Показатели	Женщины (n = 80)	Мужчины (n = 164)	p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
Постинфарктная стенокардия, n (%)	27 (33,7)	66 (40,2)	Нз	0,83 (0,58–1,12)
Рецидив ИМ, n (%)	1 (1,2)	5 (3,0)	Нз	0,41 (0,04–3,45)
Инсульт, n (%)	1 (1,2)	4 (2,4)	Нз	0,51 (0,05–4,51)
СН (по Killip), n (%):				
II	43 (53,7)	91 (55,5)	Нз	0,96 (0,75–1,23)
III	18 (22,5)	52 (31,7)	Нз	0,71 (0,44–1,12)
IV	7 (8,7)	13 (7,9)	Нз	1,10 (0,45–2,65)
	18 (22,5)	26 (15,8)	Нз	1,41 (0,82–2,43)
Острая аневризма сердца, n (%)	20 (25,0)	43 (26,2)	Нз	0,95 (0,60–1,50)
Тромб ЛЖ, n (%)	9 (11,2)	9 (5,5)	Нз	2,05 (0,84–4,96)
Синдром Дресслера, n (%)	1 (1,2)	3 (1,8)	Нз	0,68 (0,07–6,46)
Нарушения ритма, n (%)	34 (42,5)	65 (39,6)	Нз	1,07 (0,78–1,47)
Нарушения проводимости, n (%)	20 (25,0)	49 (29,9)	Нз	0,83 (0,53–1,30)
Летальность, n (%)	22 (27,5)	25 (15,2)	< 0,05	1,80 (1,08–2,99)
Госпитальная летальность, n (%)	15 (18,7)	15 (9,1)	< 0,05	2,05 (1,05–3,98)
Постгоспитальная летальность, n (%):				
3–6 мес	7 (8,7)	10 (6,1)	Нз	1,43 (0,56–3,63)
6–12 мес	5 (6,2)	3 (1,8)	Нз	3,41 (0,83–13,9)
	2 (2,5)	7 (4,3)	Нз	0,58 (0,12–2,75)

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; СН — сердечная недостаточность; ЛЖ — левый желудочек; Нз — различия между группами не значимы.

В структуре летальности в обеих группах превалировал передний ИМпST. Самыми частыми осложнениями ИМ среди умерших пациентов явились тяжелый класс острой СН – III–IV по Killip (54,5 % у женщин и 60,0 % у мужчин; $p > 0,05$), различные нарушения ритма и проводимости (54,5 и 64,0 % соответственно; $p > 0,05$) и низкая фракция выброса левого желудочка ($33,9 \pm 6,9$ и $39,5 \pm 10,1$ % соответственно; $p < 0,05$).

Анализ фармакотерапии в стационаре (табл. 6) показал, что женщинам по сравнению с мужчинами реже назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) (83,7 % против 93,3 %; $p < 0,05$), проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) (38,7 % против 45,1 %; $p < 0,05$) и выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (3,7 % против 9,7 %; $p < 0,05$).

Таблица 5. Характеристика умерших больных с острым ИМ

Показатель	Женщины (n = 80)	Мужчины (n = 164)	p
Средний возраст, лет:	71,4 ± 8,7	64,5 ± 12,6	< 0,05
до 45 лет, n (%)	—	1 (4,0)	Нз
45–60 лет, n (%)	2 (9,0)	8 (32,0)	< 0,05
старше 60 лет, n (%)	20 (91,0)	16 (64,0)	< 0,05
Острый ИМ, n (%):			
ИМпST	22 (100)	24 (96,0)	Нз
ИМбпST	—	1 (4,0)	Нз
Локализация, n (%):			
передний	15 (68,2)	15 (60,0)	Нз
задний	4 (18,2)	5 (20,0)	Нз
задний + ПЖ	3 (13,6)	4 (16,0)	Нз
СН (по Killip), n (%):			
II	14 (63,6)	18 (72,0)	Нз
III	2 (9,1)	3 (12,0)	Нз
IV	3 (13,6)	6 (24,0)	Нз
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	12 (54,5)	16 (64,0)	Нз
ФВЛЖ, %	33,9 ± 6,9	39,5 ± 10,1	< 0,05

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ПЖ – правый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Нз – различия между группами не значимы.

Обсуждение

Несмотря на наблюдавшееся в последние годы значительное снижение частоты ИМ среди женщин, смертность от этой патологии у них выше, чем у мужчин, в связи с чем ИМ у этой категории больных остается недостаточно изученной, плохо диагностируемой и неадекватно курируемой болезнью.

В нашем исследовании женщины были старше мужчин, с более длительным анамнезом предшествующих ИМ сердечно-сосудистых заболеваний и наличием большего числа ФР, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, что согласуется с данными литературы [21]. По результатам исследований,

Таблица 6. Лечение больных с инфарктом миокарда

Показатели	Женщины (n = 80)	Мужчины (n = 164)	p
ТЛТ, %	38,7	45,1	< 0,05
АСК, %	83,7	93,3	< 0,05
Клопидогрель, %	92,5	94,5	Нз
БАБ, %	77,5	82,3	Нз
иАПФ/сартаны, %	82,5	85,4	Нз
Статины, %	93,7	92,7	Нз
Нитраты, %	70	68,3	Нз
ЧКВ, %	3,7	9,7	< 0,05

Примечание. ТЛТ – тромболитическая терапия; АСК – ацетилсалициловая кислота; БАБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; КАГ – коронароангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; Нз – различия между группами не значимы.

у женщин по сравнению с мужчинами чаще развивается ИМбпST [22], что не нашло отражения в нашей работе, где частота встречаемости ИМбпST у мужчин и женщин была одинаковой. В ряде исследований [23, 24] показано более позднее обращение за медицинской помощью лиц женского пола, что может способствовать у них худшим исходам. Хотя мы не нашли половых различий в сроках обращения за медицинской помощью, обследуемые нами женщины были более склонны к развитию тяжелой СН в условиях стационара. Наши данные совпадают с данными литературы в отношении более высокой летальности среди женщин по сравнению с мужчинами. В большом шведском регистре RIKS-HIA было показано, что молодые женщины и женщины с ИМпST имеют более неблагоприятный прогноз и высокую внутрибольничную и отдаленную смертность, чем мужчины [8], что подтверждается и нашими данными. Однако в проведенном нами исследовании, напротив, большая частота летальных исходов отмечалась среди женщин старше 60 лет, что частично может объясняться худшим исходным клиническим профилем пациенток, включая сам возраст и частоту ФР КБС.

К настоящему времени объем достоверных данных о половых различиях в эффективности и безопасности медикаментозной терапии невелик, так как многие исследования включали лишь небольшое количество женщин, но есть основания полагать, что преимущества от терапии ИМ не зависят от пола. Тем не менее в литературе описывается, что в реальной клинической практике женщинам по сравнению с мужчинами при выписке статистически значимо реже назначаются бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента/сартаны, статины, АСК, клопидогрель, им реже проводится ТЛТ, КАГ и выполняются процедуры по реваскуляризации миокарда [8, 25]. В нашем исследовании гендерные различия касались лишь назначения АСК, ТЛТ, выполнения КАГ и ЧКВ, которые, несмотря на более тяжелое течение ИМ, рекомендовались лицам женского пола реже, чем мужчинам. Кроме того, следует отметить, что низкий процент охвата КАГ и ЧКВ объясняется недостаточным выделением государственных квот на проведение высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

Заключение

Таким образом, женщины переносят ИМ в более старшем возрасте, КБС у них чаще дебютирует стабильной стенокардией напряжения. Наиболее значимыми ФР развития ИМ у женщин являются возраст, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения. Течение ИМ у женщин ассоциировано с развитием тяжелой СН, а ближайший прогноз и исход ИМ у женщин более неблагоприятны, чем у мужчин, у них выше госпитальная летальность и летальность в первые 6 мес после перенесенного ИМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Fact sheet N8310, updated June 011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):188–97.
3. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L. et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e356.
4. Smolina K., Wright F.L., Rayner M., Goldacre M.J. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012;344:d8059.
5. Lawesson S.S., Stenestrand U., Lagerqvist B. et al. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96(6):453–9.
6. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (Euro Heart) project. *Eur Heart J* 2010;31:1677–85.
7. Redfors B., Angerås O., Råmunddal T. et al. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc* 2015;4(7). pii: e001995.
8. Chandra N.C., Ziegelstein R.C., Rogers W.J. et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998;158(9):981–8.
9. Gan S.C., Beaver S.K., Houck P.M. et al. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000;343(1):8–15.
10. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):e139–228.
11. Lansky A.J., Mehran R., Cristea E. et al. Impact of gender and antithrombin strategy on early and late clinical outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the ACUITY trial). *Am J Cardiol* 2009;103(9):1196–203.
12. Dey S., Flather M.D., Devlin G. et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95(1):20–6.
13. Radovanovic D., Erne P., Urban P. et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007;93(11):1369–75.
14. Nguyen H.L., Goldberg R.J., Gore J.M. et al. Age and sex differences, and changing trends, in the use of evidence-based therapies in acute coronary syndromes: perspectives from a multinational registry. *Coron Artery Dis* 2010;21(6):336–44.
15. Diercks D.B., Owen K.P., Kontos M.C. et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160(1):80–7.e3.
16. Jneid H., Fonarow G.C., Cannon C.P. et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118(25):2803–10.
17. Skelding K.A., Boga G., Sartorius J. et al. Frequency of coronary angiography and revascularization among men and women with myocardial infarction and their relationship to mortality at one year: an analysis of the geisinger myocardial infarction cohort. *J Interv Cardiol* 2013;26(1):14–21.
18. Milcent C., Dormont B., Durand-Zaleski I., Steg P.G. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007;115(7):833–9.
19. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.
20. Bucholz E.M., Butala N.M., Rathore S.S. et al. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2014;130(9):757–67.
21. Hasdai D., Porter A., Rosengren A. et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91(12):1466–9, A6.
22. Nguyen H.L., Gore J.M., Saczynski J.S. et al. Age and sex differences and 20-year trends (1986 to 2005) in prehospital delay in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):590–8.
23. Nguyen H.L., Saczynski J.S., Gore J.M., Goldberg R.J. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(1):82–92.
24. Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(4):226–32.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТКИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

А.А. Клименко¹, В.С. Шеменкова¹, Д.П. Котова², Н.А. Демидова¹, Д.А. Аничков¹

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

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

Контакты: Виктория Сергеевна Шеменкова vshemenkova@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай формирования и течения хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) у пациентки с рецидивирующей тромбозомболией легочной артерии (ТЭЛА) и наследственной тромбофилией.

Материалы и методы. Пациентка К., 50 лет, поступила в 1-е терапевтическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на одышку, возникающую в покое и усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, чувство тяжести за грудиной, отеки нижних конечностей (больше правой). В анамнезе — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА; спленэктомия и длительное лечение глюкокортикостероидными средствами по поводу тромбоцитопенической пурпуры. За время нахождения в стационаре больной проведен ряд исследований: оценка лабораторных показателей в динамике, эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография легочной артерии и ветвей с контрастированием, перфузионная сцинтиграфия легких, катетеризация правых отделов сердца.

Результаты. В ходе обследования у пациентки выявлены множественные сегментарные и субсегментарные дефекты перфузии обоих легких, эхокардиографические признаки легочной гипертензии (ЛГ), подтвержденные данными катетеризации правых отделов сердца. Также диагностирована наследственная тромбофилия. Пациентка была включена в регистр больных ЛГ, рекомендовано проведение тромбэндартерэктомии и назначение лекарственных средств, утвержденных к применению у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ-специфической терапии).

Заключение. В данном клиническом случае отражены особенности течения, алгоритм диагностики и ведения пациентов с ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА.

Ключевые слова: хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбозомболия легочной артерии, лечение хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии, тромбофилия, легочная гипертензия, венозный тромбозомболизм, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ЛАГ-специфическая терапия, риюцигуат, тромбэндартерэктомия

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-64-68

CHRONIC POST-THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA: A CASE REPORT

A.A. Klimenko¹, V.S. Shemenkova¹, D.P. Kotova², N.A. Demidova¹, D.A. Anichkov¹

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

²N.I. Pirogov First City Clinical Hospital, Moscow Health Department; 8 Leninskiy Prospect, Moscow 117049, Russia

Objective: to describe a clinical case of chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) development and progression in a patient with recurrent pulmonary thromboembolism (PTE) and hereditary thrombophilia.

Materials and methods. Patient K., female, 50 years old, was hospitalized in the 1st therapeutic department of N.I. Pirogov First City Clinical Hospital with complaints of shortness of breath, occurring at rest and exacerbating after minimal physical activity, dry cough, chest heaviness, swelling of the lower extremities (mainly right one). The patient had a history of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities, PTE, splenectomy, and long glucocorticosteroid drugs intake for thrombocytopenic purpura. The patient underwent different examinations in the hospital, including evaluation of laboratory tests in dynamics, echocardiography, contrast-enhanced multislice computed tomography of the pulmonary artery and its branches, perfusion lung scintigraphy, right heart catheterization.

Results. After examination the patient was diagnosed with multiple segmental and subsegmental perfusion defects of both lungs; we also observed signs of pulmonary hypertension (PH) at echocardiography, proved by right heart catheterization. Also the patient was diagnosed with inherited thrombophilia. The patient was included in the register of PH-patients, thromboendarterectomy together with administration of special medications, approved for use in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH-specific therapy) were recommended.

Conclusion. This article describes the main features of CTEPH, its diagnostics and treatment in patients with CTEPH after PTE.

Key words: chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism, treatment of chronic post-thromboembolic pulmonary hypertension, thrombophilia, pulmonary hypertension, venous thromboembolism, deep venous thrombosis of the lower extremities, PAH-specific therapy, riociguat, thromboendarterectomy

Введение

В ряде случаев после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не происходит полноценной реканализации легочного русла и эмболические массы лизируются частично, замещаются соединительной тканью и изменяют просвет легочных сосудов, что приводит к формированию хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [1]. ХТЭЛГ является редким заболеванием, частота встречаемости которого составляет около 5–10 случаев на 1 млн населения в год [2]. В исследовании V. Pengo и соавт. показано, что через 3 мес после перенесенного первого эпизода ТЭЛА частота развития ХТЭЛГ, сопровождающейся клиническими проявлениями, составила 0 %, через 6 мес — 1 %, через год — 3,1 %, а через 2 года — 3,8 % [3]. Симптомы легочной гипертензии (ЛГ) неспецифичны. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на возникновение одышки, кашля при физической нагрузке, кровохарканья. Важно, что у многих пациентов с ХТЭЛГ в анамнезе нет указаний на перенесенную ТЭЛА, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [4].

Описание случая

Пациентка К., 50 лет, обратилась в приемное отделение ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова 24.02.2016 с жалобами на одышку, возникающую в покое и усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, чувство тяжести за грудиной, отеки нижних конечностей (больше правой).

В 2003 г. установлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, проводилась терапия преднизолоном в дозе 120 мг с положительным эффектом. В дальнейшем отмечались рецидивы заболевания, в связи с чем назначалась терапия азатиоприном, выполнена спленэктомия. Пациентка постоянно находилась на учете у гематолога, с 2006 г. достигнута стойкая ремиссия. В 2007 г. перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне правой средней мозговой артерии с хорошим восстановлением мозговых функций. В сентябре 2013 г. больная находилась на стационарном лечении по поводу тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), получала антикоагулянтную терапию варфарином в течение 6 мес, целевой уровень значений международного нормализованного отношения (МНО) достигался не всегда.

В марте 2014 г. внезапно появились и постепенно прогрессировали одышка, сухой кашель, в связи с чем пациентка обратилась к терапевту в поликлинику по месту жительства. С учетом данных рентгенографии

органов грудной клетки (выявлены очагово-инфильтративные изменения в нижних отделах правого легкого) был поставлен диагноз правосторонней нижнедолевой пневмонии, проводилась антибактериальная терапия с положительным клиническим эффектом, рентгенологический контроль не выполнялся. В дальнейшем отмечалось постепенное ухудшение состояния — нарастание одышки с возникновением ее эпизодов в покое, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В декабре 2015 г. у пациентки появились эпизоды кровохарканья, выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легочной артерии и ее ветвей с контрастированием, получена картина тромбоэмболии сегментарных артерий S_8 сегмента левого легкого, S_{10} сегмента правого легкого с признаками инфарктной пневмонии. Пациентка госпитализирована в районную больницу г. Зеленограда, где проводилась антикоагулянтная терапия (ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед с дальнейшим переходом на прием 20 мг/сут) и антибактериальная терапия, тромболитиз не проводился, пациентка выписана из стационара в стабильном состоянии, однако одышка сохранялась. В конце февраля 2016 г. больная вновь отметила усиление одышки, повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, эпизоды кровохарканья. По скорой медицинской помощи пациентка была госпитализирована в отделение реанимации ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова, после стабилизации состояния переведена в 1-е терапевтическое отделение.

При поступлении общее состояние тяжелое. Гиперстенический тип телосложения (масса тела — 106 кг, рост — 161 см). Кожные покровы бледные. Отеки голеней и стоп, больше справа. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не прослушиваются. Частота дыхательных движений 24 в минуту (сатурация кислорода 89 %). Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений 94 уд./мин. Артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

При обследовании в биохимическом анализе крови и анализе мочи значимых отклонений от нормы нет. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз до $13,8 \times 10^9/\text{л}$; повышение скорости оседания эритроцитов до 71 мм/ч; уровень С-реактивного белка повышен до 133 мг/л. По данным ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей имеются признаки реканализации малоберцовой и подколенной вен справа,

данных за острый тромбоз не получено. При проведении МСКТ-ангиографии легочной артерии и ее ветвей — картина субмассивной ТЭЛА (7 баллов) с инфарктной пневмонией в S_9 и S_{10} сегментах правого легкого и в S_4 , S_5 , S_{8-10} сегментах левого легкого, умеренный левосторонний гидроторакс (рис. 1). По данным эхокардиографии в динамике — дилатация правых отделов сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 66 мм рт. ст. (см. таблицу). Для исключения других возможных причин ЛГ выполнена спирометрия, данных за обструктивные изменения не получено. Тест с 6-минутной ходьбой не проводился, учитывая одышку в покое, что было расценено как IV функциональный класс (ФК). Оценка больной одышки по Боргу — 6 баллов. Учитывая молодой возраст, наличие в анамнезе ОНМК по ишемическому типу, ТГВ, неоднократные эпизоды ТЭЛА, пациентке проведен скрининг на наследственные тромбофилии. Выявлена наследственная гематогенная тромбофилия: гомозиготные мутации в генах активатора плазминогена (SERPINE 4G/4G) и VII фактора свертываемости (A/A); гетерозиготные мутации в генах XIII фактора свертываемости (Val/Leu) и интегрин- α_2 (C/T). Пациентке выполнена перфузионная сцинтиграфия легких — картина нарушения перфузии обоих легких: поражение сегментарных (4, 5, 8–10) и субсегментарных (2, 3, 6) ветвей легочной артерии слева; сегментарной (1) и субсегментарных (2, 8, 9) ветвей легочной артерии справа (рис. 2). Учитывая имеющиеся данные, для оценки давления в правых отделах сердца, в том числе давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), в целях подтверждения диагноза ХТЭЛГ и определения дальнейшей тактики ведения пациентки проведена катетеризация правых отделов сердца. Давление в правом предсердии — 3 мм рт. ст., в правом желудочке — 5 мм рт. ст., в легочной артерии — 39 мм рт. ст., ДЗЛА — 8 мм рт. ст.

На основании проведенного обследования пациентке был поставлен диагноз: ХТЭЛГ II степени, IV ФК. Наследственная гематогенная тромбофилия: гомозиготная мутация в генах активатора плазминогена, VII фактора; гетерозиготные мутации в генах XIII фактора

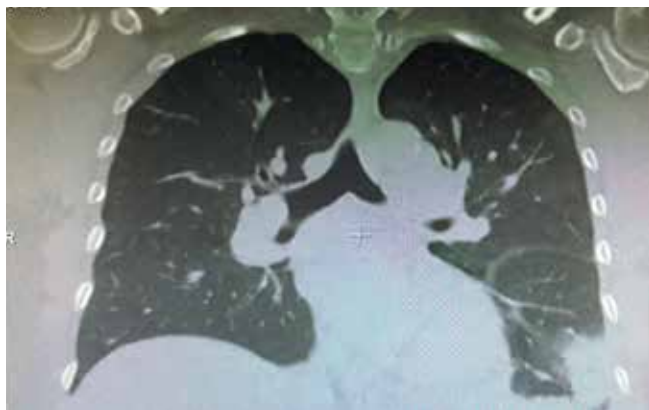


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма легочной артерии и ее ветвей

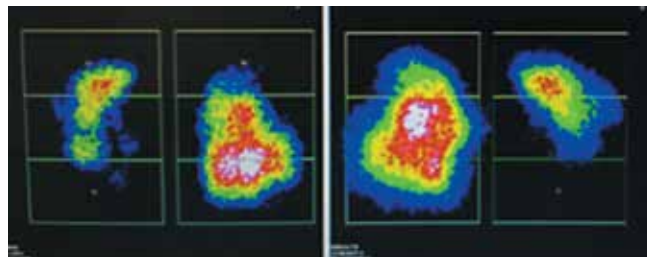


Рис. 2. Перфузионная сцинтиграфия легких пациентки К.

Эхокардиографические показатели больной К. в динамике

Показатель	24.02.2016	14.03.2016	01.04.2016
СДЛА, мм рт. ст.	78–83	66	65
Трикуспидальная регургитация	II–III степени	II–III степени	I–II степени
ПП, см	5,9 × 6,0	5,5 × 5,8	4,0 × 5,6
ПЖ, см	5,2	5,1	3,7
НПВ, см	2,4; коллабирует < 50 %	2,4; коллабирует < 50 %	1,8; коллабирует 50 %

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; НПВ — нижняя полая вена.

и интегрин- α_2 . Посттромботическая болезнь нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность СЗ по CEAR. Рецидивирующая ТЭЛА от 2015 г., 2016 г. хроническая сердечная недостаточность IIA стадии, IV ФК. Ожирение III степени. ОНМК от 2006 г. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (анамнестически). Спленэктомия от 2006 г.

Пациентке рекомендована медикаментозная терапия: дилтиазем 180 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 20 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, фозиноприл 5 мг/сут, проведение оксигенотерапии с помощью кислородного концентратора с контролем сатурации более 90 % в покое и при физической нагрузке. На фоне проводимого лечения отмечалось улучшение состояния — уменьшилась одышка (нет одышки в покое), исчезли отеки нижних конечностей, увеличилась сатурация кислорода до 96–98 %, по данным контрольной МСКТ легких данных за пневмонию нет. В дальнейшем для решения вопроса о специфическом лечении ХТЭЛГ больная включена в российский регистр по ЛГ. Также пациентка консультирована кардиохирургами для решения вопроса о возможности проведения оперативного вмешательства. Рекомендовано выполнение тромб-эндартерэктомии после снижения массы тела. В целях профилактики дальнейшего прогрессирования ХТЭЛГ пациентке было показано назначение лекарственных средств, утвержденных к применению у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ-специфической терапии): риоцигуат с титрованием дозы каждые 2 нед до максимально переносимой (2,5 мг 3 раза в сутки).

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует формирование и дальнейшее течение ХТЭЛГ у пациентки после рецидивирующей ТЭЛА.

Почему же у одних пациентов, перенесших ТЭЛА, развивается ХТЭЛГ, а у других — нет? Известно, что резорбция тромбов происходит с помощью локального тромболизиса с полным восстановлением проходимости легочного артериального русла. Однако в некоторых случаях по невыясненным причинам резорбции не происходит, и эмболы превращаются в организованные сгустки внутри легочной артерии. Возможно, в этот процесс вносят вклад нарушения гемостаза или фибринолиза, а также рецидивирующие эмболии. В настоящее время ученые продолжают изучать врожденные и приобретенные аномалии коагуляции у пациентов с венозными тромбоэмболиями (ВТЭ) и ХТЭЛГ [4]. Из патологии свертывающей системы у больных с ВТЭ, а в дальнейшем и с формированием ХТЭЛГ наиболее часто выявляют волчаночный антикоагулянт (10 %), антифосфолипидные антитела (20 %), повышенную активность VII фактора свертываемости (39 %), мутации генов фибриногена [2, 5, 6]. Помимо нарушения коагуляции в формировании ХТЭЛГ могут участвовать следующие потенциальные факторы риска: рецидивирующий характер эмболии, большой перфузионный дефицит, молодой возраст пациентов и идиопатический характер легочной эмболии [4]. В популяционном исследовании, включавшем 687 пациентов с ХТЭЛГ, наряду с рецидивирующей ТЭЛА с повышенным риском развития этого заболевания были ассоциированы также следующие состояния: спленэктомия, желудочково-предсердные шунты для лечения гидроцефалии, инфицированный водитель ритма, хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника), миелопролиферативные заболевания, наличие волчаночного антикоагулянта или

антифосфолипидных антител [7]. У описанной нами пациентки причинами формирования ХТЭЛГ послужили следующие факторы: наличие наследственной тромбофилии, ожирение, спленэктомия в анамнезе, возможно, прием глюкокортикостероидных средств.

При лечении ХТЭЛГ методом выбора является тромбэндартерэктомия [1], благодаря которой уменьшается одышка, наблюдается улучшение ФК хронической сердечной недостаточности, увеличивается продолжительность жизни пациентов [8, 9]. Наличие тромбов в главных, долевыми и сегментарных легочных артериях, II–IV ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения являются показаниями к оперативному лечению. При невозможности оперативного лечения и в случае резидуальной ЛГ разрешено применение ЛАГ-специфической терапии [1], поскольку существуют схожие изменения в дистальных легочных артериях у больных ХТЭЛГ и идиопатической ЛАГ.

В многочисленных исследованиях у больных ХТЭЛГ изучалась эффективность простаноидов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонистов рецепторов эндотелина. С 2014 г. в России для лечения больных с неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения одобрено применение стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата [10].

Заключение

Для решения вопроса о выборе тактики ведения пациентов с ХТЭЛГ (проведение тромбэндартерэктомии и/или назначение ЛАГ-специфической терапии) необходимо проведение определенного диагностического алгоритма [11], что было выполнено нашей пациентке. При подозрении на ХТЭЛГ больного следует направить в специализированный центр для катетеризации правых отделов сердца, легочной ангиографии и решения вопроса об оптимальных методах лечения.

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

1. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2015 г. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf. [ESC/ERS recommendations on the diagnostics and treatment of the pulmonary hypertension, 2015. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf. (In Russ.)].
2. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015. [Pulmonary hypertension. Eds. by: I.E. Chazova, T.V. Martynuk. Moscow: Praktika, 2015. (In Russ.)].
3. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257–64.
4. Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания. *Клиницист* 2011;5(1):14–7. [Klimenko A.A., Shostak N.A., Demidova N.A., Novikov I.V. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: new aspects of disease formation and progressing. *Klinitsist = Clinician* 2011;5(1):14–7. (In Russ.)].
5. Kyrle P.A. Venous thrombosis: who should be screened for thrombophilia in 2014? *Pol Arch Med Wewn* 2014;124(1–2):65–9.
6. Allain J.S., Gueret P., Le Gallou T. et al. Hereditary thrombophilia testing and its therapeutic impact on venous thromboembolism disease: Results from a retrospective single centre study of 162 patients. *Rev Med Interne* 2016;3(10):661–6.
7. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115(16):2153–8.
8. Robbins I.M., Pugh M.E., Hemnes A.R. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med* 2016; pii: S1050–1738(16) 30054–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.05.010.

9. Hoeper M.M., Madani M.M., Nakanishi N. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):573–82.
10. Т.В. Мартынюк, З.Х. Дадачева, И.Е. Чазова. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз* 2015;(1):87–98. [Martynyuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Possibilities of the pharmaceutical treatment of the pulmonary hypertension. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2015;(1):87–98. (In Russ.)].
11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив* 2016;88(9):90–101. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical recommendations on the diagnostics and treatment of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (I part). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2016;88(9):90–101. (In Russ.)].