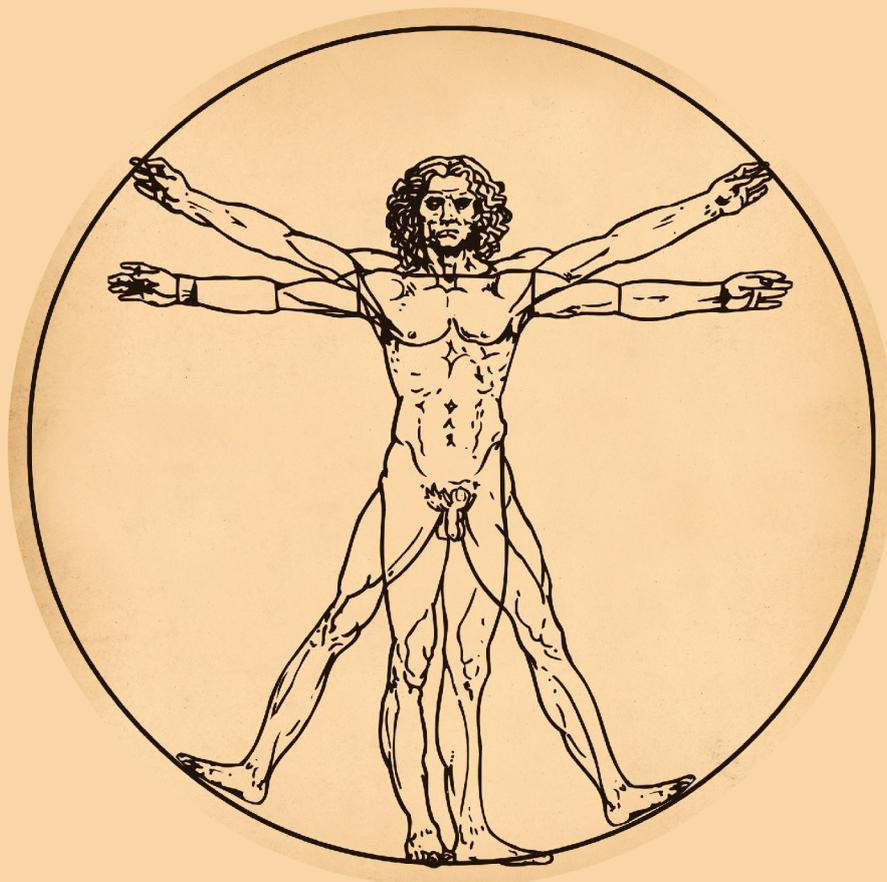


НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
МЕДИЦИНЫ**

**CHALLENGES IN MODERN  
MEDICINE**



16+

Том 44, № 3

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ 2021. Том 44, № 3

До 2020 г. журнал издавался под названием «Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация»

Журнал основан и зарегистрирован в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) в 1995 г. Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Российской Федерации с 2010 года. С 2020 года издается как электронный журнал. Публикация статей бесплатная.

Разделы журнала: 3.1.18 – внутренние болезни, 3.1.20 – кардиология, 3.1.9 – хирургия, 3.1.7 – стоматология.

**Учредитель:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

**Издатель:** НИУ «БелГУ» Издательский дом «БелГУ».

Адрес редакции, издателя: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

#### Главный редактор

*О.А. Ефремова*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

#### Заместитель главного редактора

*А.Л. Ярош*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

#### Ответственный секретарь

*Л.А. Камышинова*, кандидат медицинских наук, доцент (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

#### Технический секретарь

*О.В. Чернышева* (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

#### Члены редколлегии:

*С.В. Виллевальде*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

*Ю.И. Бузиашвили*, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», академик РАН (Москва, Россия)

*С.Н. Гонтарев*, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Старого Оскола» (Старый Оскол, Россия)

*В.К. Гостищев*, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

*Е.Г. Григорьев*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета, научный руководитель Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, Россия)

*Р.С. Карпов*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СибМУ Минздрава России, академик РАН (Томск, Россия)

*В.К. Леонтьев*, доктор медицинских наук, профессор Московского государственного медико-стоматологического университета, академик РАН (Москва, Россия)

*В.П. Михин*, доктор медицинских наук, профессор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)

*А.Г. Мрочек*, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)

*Ю.П. Островский*, доктор медицинских наук, профессор, академик Белорусской академии медицинских наук, лауреат Государственной премии Беларуси в области науки и техники, член-корреспондент НАН Беларуси (Минск, Республика Беларусь)

*О.В. Хлынова*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» (Пермь, Россия)

*А.В. Цимбалитов*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии медицинского института НИУ «БелГУ», (Белгород, Россия)

*А.Ф. Черноусов*, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77-77833 от 31 января 2020 г.

Выходит 4 раза в год.

Выпускающий редактор Л.П. Котенко. Корректурa, компьютерная верстка и оригинал-макет А.Н. Оберемок. E-mail: efremova@bsu.edu.ru.

Гарнитура Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Уч.-изд. л. 10,9. Дата выхода 30.09.2021. Оригинал-макет подготовлен отделом объединенной редакции научных журналов НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- 269 Головина Н.И., Матвеев М.С., Ключников Н.И.**  
Оценка факторов риска развития артериальной гипертензии и ишемических цереброваскулярных событий (обзор литературы)
- 278 Гульева М.Ю.**  
Особенности гуморального иммунного ответа на антигены оппортунистических микроорганизмов у больных системной красной волчанкой
- 286 Панина Ю.Н., Вишневский В.И.**  
Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста (обзор литературы)
- 296 Кильдебеква Р.Н., Вардикян А.Г., Биккинина Г.М., Кайбышев В.Т., Саяхов Р.Ф., Федотов А.Л.**  
Клинико-фармакоэкономическая эффективность фабомогизола в лечении артериальной гипертензии с метеочувствительностью

### КАРДИОЛОГИЯ

- 305 Алёшечкин П.А., Щукина Е.В., Циба И.Н., Шевченко А.С., Василенко В.В., Шулик А.И.**  
Распространенность хронической сердечной недостаточности и стратификация рисков ранней постгоспитальной летальности (обзор литературы)
- 319 Хлынова О.В., Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Карпунина Н.С.**  
Предикторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у молодых пациентов на амбулаторном этапе реабилитации
- 332 Букатов В.В.**  
Клинико-anamnestические, лабораторно-инструментальные, структурно-функциональные особенности пациентов старших возрастных групп через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда

### СТОМАТОЛОГИЯ

- 343 Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В., Сальников А.Н., Козлов А.Д., Григорова Е.Н., Полторацкая И.П.**  
Оценка эффективности различных способов снятия зубных отложений

### ХИРУРГИЯ

- 356 Цеймах Е.А., Зинченко В.Ю.**  
Выбор компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространенными флегмонами мягких тканей

## CHALLENGES IN MODERN MEDICINE

2021. Volume 44, № 3

*Until 2020, the magazine was published with the name «Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy»*

The journal was founded and registered in the Russian Science Citation Index (RSCI) in 1995. It has been included in the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation since 2010. Since 2020 it has been published as an electronic journal. Publication of articles is free.

Sections of the journal: 3.1.18 – internal diseases, 3.1.20 – cardiology, 3.1.9 – surgery, 3.1.7 – stomatology.

**Founder:** Federal state autonomous educational establishment of higher education «Belgorod National Research University».

**Publisher:** Belgorod National Research University «BelGU» Publishing House.

Address of editorial office, publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia.

### EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

#### Chief editor

*O.A. Efremova*, doctor of medical sciences, head of the department of Faculty Therapy of the Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

#### Deputy of chief editor

*A.L. Yarosh*, doctor of medical sciences, head of the department of Hospital Surgery of the Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

#### Responsible secretary

*L.A. Kamyshnikova*, candidate of medicine sciences (BSU, Belgorod, Russia)

#### Technical Secretary

*O.V. Chernysheva*  
(BSU, Belgorod, Russia)

#### Members of editorial board:

*S.V. Villevalde*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Training Highly Qualified Personnel, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

*Yu.I. Buziashvili*, doctor of medical sciences, professor «A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery», Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

*S.N. Gontarev*, doctor of medical sciences, professor, head physician of «Stomatologic polyclinic of Stary Oskol»

*V.K. Gostishchev*, doctor of medical sciences, professor, Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

*E.G. Grigoriev*, doctor of medical sciences, professor, head of the department of Hospital Surgery Irkutsk State Medical University, scientific director of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russia)

*R.S. Karpov*, doctor of medical sciences, professor, head of the research direction of Tomsk State Research Center, scientific director of the Institute of Cardiology of Tomsk State Research Center, head of the department of faculty therapy Siberian Medical University of the Ministry of Health of Russia, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

*V.C. Leontev*, doctor of medical sciences, professor of the Moscow State Medical-Stomatological University, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

*V.P. Mihin*, doctor of medical sciences, professor of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)

*A.G. Mrochek*, doctor of medical sciences, professor, director of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology» of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

*Yu.P. Ostrovsky*, doctor of medical sciences, professor, academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences, laureate of the State Prize of Belarus in the field of science and technology, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

*O.V. Khlynova*, doctor of medical sciences, professor, member of the Academician of the Russian Academy of Sciences, head of the department of Hospital Therapy of Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm, Russia)

*A.V. Tsimbalistov*, doctor of medicine sciences, professor, head of the department of orthopedic dentistry, Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

*A.F. Chernousov*, doctor of medical sciences, professor Sechenov first Moscow state medical university, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor). Mass media registration certificate Эл № ФС 77-77960 от 30 января 2020 г.

Publication frequency: 4 year

Commissioning Editor L.P. Kotenko. Pag Proofreading, computer imposition A.N. Oberemok. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Typeface Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Publisher's signature 10,9. Date of publishing: 30.09.2021. Dummy layout is replicated at Publishing House «BelSU» Belgorod National Research University. Address: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

## CONTENTS

### INTERNAL DISEASES

- 269 Golovina N.I., Matveenko M.S., Kliushnikov N.I.**  
Assessment of risk factors for the development of arterial hypertension and ischemic cerebrovascular events (review)
- 278 Gulneva M.Yu.**  
Features of the humoral immune response to antigens of opportunistic microorganisms in patients with systemic lupus erythematosus
- 286 Panina Yu.N., Vishnevskij V.I.**  
Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (review)
- 296 Kildebekova R.N., Vardikyan A.G., Bikkinina G.M., Kaybishev V.T., Sayachov R.F., Fedotov A.L.**  
Clinical and pharmacoeconomical effectiveness of fabomotizol in the treatment of arterial hypertension with meteosensitivity

### CARDIOLOGY

- 305 Alyoshechkin P.A., Schukina E.V., Tsiba I. N., Shevchenko A. S., Vasilenko V.V., Shulik A.I.**  
The prevalence of chronic heart failure and risks stratification of early post-hospital lethality (review)
- 319 Khlynova O.V., Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Karpunina N.S.**  
Predictors of adverse outcomes in young post myocardial infarction patients under conditions of ambulatory rehabilitation
- 332 Bukatov V.V.** Clinical-anamnestic, laboratory-instrumental, structural and functional peculiarities of older age patients 6 months after myocardial infarction

### STOMATOLOGY

- 343 Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V., Salnikov A.N., Kozlov A.D., Grigороva E.N., Poltoratskaya I.P.**  
Evaluation of the effectiveness of various methods of removing dental deposits

### SURGERY

- 356 Tseymakh E.A., Zinchenko V.Yu.**  
Selection of components of the cryoplasma-anti-enzyme complex in patients with advanced soft tissue phlegmon

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 616.831-005

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-269-277

## Оценка факторов риска развития артериальной гипертензии и ишемических цереброваскулярных событий (обзор литературы)

Головина Н.И.<sup>1</sup>, Матвеевко М.С.<sup>2</sup>, Ключников Н.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения  
«Городская больница № 33»,  
Россия, 196653, г. Санкт-Петербург, Колпино, ул. Павловская, д. 16

<sup>3</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области  
«Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8»,  
Россия, 394090, г. Воронеж, ул. Ростовская, д. 90  
E-mail: 797375@bsu.edu.ru

**Аннотация.** Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей проблемой здравоохранения во всем мире. Гипертоническая болезнь тесно связана с развитием цереброваскулярных событий. Инсульт характеризуется высокой летальностью и длительной инвалидностью. Эффективность профилактики ишемических событий головного мозга зависит от тщательного изучения факторов риска, сопутствующей патологии и биомаркеров у больных гипертонической болезнью. В обзоре рассматриваются современные представления о факторах риска артериальной гипертензии и ишемических цереброваскулярных событий. Освещены вопросы о роли сопутствующей патологии и сывороточных биомаркеров сосудистого повреждения в развитии ишемического инсульта. Рассмотрены работы по поводу взаимосвязи артериальной гипертензии и ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** факторы риска, инсульт, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Головина Н.И., Матвеевко М.С., Ключников Н.И. 2021. Оценка факторов риска развития артериальной гипертензии и ишемических цереброваскулярных событий (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 269–277. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-269-277.

## Assessment of risk factors for the development of arterial hypertension and ischemic cerebrovascular events (review)

Natalya I. Golovina<sup>1</sup>, Mariya S. Matveenko<sup>2</sup>, Nikolai I. Kliushnikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital,  
8/9 Nekrasov St., Belgorod, 308007, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg state budgetary health care institution «City Hospital № 33»,  
8/1 Oleko Dundicha St., St. Petersburg, 192283, Russia

<sup>3</sup> Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 8,  
90 Rostovskaya St., Voronezh, 394090, Russia  
E-mail: 797375@bsu.edu.ru



**Abstract.** Cardiovascular diseases are a leading public health problem worldwide. Hypertension is closely associated with the development of cerebrovascular events. Stroke is characterized by high mortality and long-term disability. The effectiveness of the prevention of ischemic brain events depends on a thorough study of risk factors, comorbidities, and biomarkers in patients with hypertension. The review examines the current understanding of the risk factors for arterial hypertension and ischemic cerebrovascular events. Questions about the role of concomitant pathology and serum biomarkers of vascular damage in the development of ischemic stroke are highlighted. The work on the relationship between arterial hypertension and ischemic stroke is considered.

**Keywords:** risk factors, stroke, hypertension.

**For citation:** Golovina N.I., Matveenko M.S., Kliushnikov N.I. 2021. Assessment of risk factors for the development of arterial hypertension and ischemic cerebrovascular events (review). Challenges in Modern Medicine. 44(3): 269–277 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-269-277.

## Введение

В последнее десятилетие во многих странах мира ведущей проблемой здравоохранения остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Среди них наиболее часто встречаются ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) и сосудистые поражения головного мозга [Чазова, Жернакова, 2019]. Сердечно-сосудистая заболеваемость характеризуется высокой летальностью.

Одной из ведущих причин смерти и длительной инвалидности среди взрослого населения является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [Katan, Luft, 2018]. В 2015 году ИБС и инсульт стали причиной смерти 15,2 миллионов человек [Global Burden of Diseases, 2017]. Несмотря на имеющуюся глобальную установку снижения заболеваемости и распространенности, смертность от инсульта в абсолютном выражении продолжает расти [Feigin et al., 2017]. Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30 % и составляет 41 на 100 000 населения. Вместе с этим ранняя 30-дневная летальность составляет 16 % [Heiss, 2016]. Высокая заболеваемость инсультом является основной причиной длительной инвалидности, особенно у людей пожилого возраста. У 50 % пациентов, перенесших инсульт, сохраняются двигательные нарушения, 20 % не могут самостоятельно передвигаться.

Несмотря на улучшение диагностических и терапевтических стратегий, частота ишемических инсультов и сердечно-сосудистых событий в целом остается высокой. Одним из возможных объяснений этой тенденции является продолжающееся увеличение продолжительности жизни [Sharrief, Grotta, 2019]. В Европейских странах ежегодно более 1 миллиона человек переносят ОНМК, и эта цифра по оценкам вырастет до 1,5 миллиона к 2025 году из-за старения населения [Vejet et al., 2016].

В связи с этим проблема выявления и коррекции факторов риска ишемических цереброваскулярных событий и АГ продолжает оставаться актуальной. Целью настоящей статьи является обзор данных научных источников литературы по исследованию взаимосвязи факторов риска, сопутствующей патологии, сывороточных биомаркеров сосудистого повреждения в развитии артериальной гипертензии и ишемического инсульта.

## Немодифицированные факторы риска

*Возраст.* Заболеваемость инсультом увеличивается с возрастом. Так, например, после 55 лет риск инсульта удваивается с каждым десятилетием. Средний возраст первичного ОНМК по ишемическому типу составляет 69,2 года. При этом отмечается рост цереброваскулярных событий в возрастной группе 18–54 лет. Это свидетельствует, во-первых, об увеличении спектра сосудистых факторов риска у людей младше 55 лет, во-

вторых – о необходимости профилактических мероприятий раннего ишемического инсульта у молодых людей [Putala, 2020].

*Пол.* В возрастной группе от 45 до 74 лет риск развития инсульта зависит от пола. Исследование REGARDS включало 25 789 пациентов и выявило более низкий риск инсульта у женщин в сравнении с мужчинами в среднем и пожилом возрасте, после 75 лет – половых различий не было [Howard et al., 2019]. При изучении факторов, связанных с женским полом, обнаружено, что осложненное течение беременности, использование заместительной гормональной терапии, ранняя менопауза увеличивают риск инсульта [Christensen, Bushnell, 2020].

*Генетические факторы.* Оценка роли наследственных факторов в развитии инсульта остается сложной. При ряде заболеваний вследствие генетических нарушений инсульт может быть единственным проявлением. В настоящее время выявлены мутации в генах, ассоциированные с ишемическим инсультом [Boehme et al., 2017]. Новые данные также свидетельствуют о связи хромосомных аномалий с повышенным риском развития инсульта на фоне фибрилляции предсердий [Cho et al., 2020].

### Модифицированные факторы риска

Первостепенное значение для ОНМК имеют модифицированные факторы риска, так как стратегии, направленные на снижение их воздействия, впоследствии позволяют уменьшить количество инсультов.

*Дислипидемия.* Взаимосвязь между риском инсульта и дислипидемией определена недостаточно. Известно, что при повышенном уровне общего холестерина отмечается высокий риск ОНМК по ишемическому типу. При изучении влияния триглицеридов на риск инсульта четкой связи не выявлено. Вероятно, риск определенных подтипов ишемического инсульта зависит от дислипидемии. Данные о частоте развития цереброваскулярных событий у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов остаются противоречивыми [Ali et al., 2019]. Анализ вклада атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий в патогенез ишемических событий головного мозга продолжается до сих пор. Установлено, что ишемический инсульт вследствие проксимальной окклюзии средней мозговой артерии чаще ассоциирован с гиперлипидемией и атеросклерозом крупных артерий [Kim et al., 2019].

*Курение.* Несмотря на ограничительные меры, во всем мире происходит рост числа курильщиков. Проведен ряд исследований, продемонстрировавших влияние курения на риск инсульта. Например, при добавлении 5 сигарет к количеству выкуриваемых в день, общий риск инсульта увеличивается на 12 % [Pan et al., 2019]. Также определены преимущества отказа от курения в виде уменьшения частоты инсульта.

*Поведенческие факторы риска.* Особую значимость для оценки риска ишемических событий головного мозга на фоне ГБ представляют так называемые поведенческие факторы риска. Поскольку основное направление стратегии модификации образа жизни направлено именно на них. Недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем, погрешности в рационе питания (повышенное потребление соли, животных жиров, простых углеводов, рафинированных продуктов, а также недостаточное потребление продуктов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, овощей и фруктов, бобовых, цельнозерновых продуктов), психоэмоциональный стресс приводят к неблагоприятным последствиям для здоровья, в том числе к инсульту [Francula-Zaninovic, Nola, 2018]. Продолжают обсуждаться конкретные механизмы влияния индекса массы тела на риск инсульта. У пациентов с избыточным весом и ожирением в целом отмечается повышенный риск ССЗ, который опосредован повышенным АД, уровнем холестерина и глюкозы [Koliaki et al., 2019].



## Роль сопутствующей патологии в развитии инсульта

*Артериальная гипертензия.* Указанные выше факторы риска ССЗ тесно связаны со стойким и длительным повышением артериального давления (АД), что в свою очередь приводит к формированию и прогрессированию ГБ. Повышенный уровень АД приводит к эндотелиальной дисфункции, гипоперфузии головного мозга, нарушению церебральной микроциркуляции. Между тем применение эндотелиопротективных препаратов при ССЗ способствует клеточной пролиферации и уменьшению провоспалительных маркеров [Denisuk et al., 2015]. Относительный риск развития инсульта на фоне ГБ пропорционален уровню АД. Повышение систолического АД  $\geq 140$  мм рт. ст. в 70 % случаев ассоциировано с увеличением риска смертности и инвалидности вследствие ИБС и инсультов [Williams et al., 2018]. Современные данные также свидетельствуют о существенном снижении риска инсульта у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД на фоне ГБ. Исследование SPRINT показало, что при ГБ достижение нормотензии (120–129/80–84 мм рт. ст.) снижает общий сердечно-сосудистый риск [Wright et al., 2015]. У пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД отмечается уменьшение зоны ишемической полутени (пенумбры) и чаще наблюдаются крупноочаговые инфаркты [Cipolla et al., 2018]. Следовательно, неконтролируемое течение АГ является фактором риска развития инсульта. С целью достижения целевых цифр АД у пациентов с ГБ в настоящее время продолжается поиск эффективных методов повышения приверженности к антигипертензивной терапии [Бунова и др., 2020].

*Фибрилляция предсердий.* За последние годы количество ОНМК, связанное с фибрилляцией предсердий (ФП), значительно увеличилось. Утверждение о том, что связь инсульта и ФП обусловлена тромбообразованием в левом предсердии, многими исследователями ставится под сомнение и приводит к открытию новых предположений. В некоторых случаях не удается установить достоверную связь между пароксизмом ФП и временем начала инсульта. Например, у трети пациентов диагноз ФП устанавливают после перенесенного инсульта, несмотря на предшествующее длительное непрерывное мониторирование сердечного ритма. С другой стороны, обнаружены такие маркеры дисфункции предсердий и эмболического инсульта у пациентов при отсутствии диагностированной ФП, как повышенный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и электрокардиографические изменения зубца P в отведении V1, отражающие сократительную способность левого предсердия [Boehme et al., 2017]. Определение механизмов структурного ремоделирования предсердий требует дальнейших исследований их взаимосвязи с системными факторами риска инсульта.

*Сахарный диабет.* Наличие сахарного диабета (СД) у пациентов повышает риск инсульта в 2 раза. Количество смертельных исходов у больных, страдающих СД, после перенесенного ОНМК достигает 20 %. Эта цифра будет повышаться, учитывая распространенность и рост заболеваемости диабетом. Достоверно выявлена зависимость между СД и такими показателями тяжести и исходов инсульта, как длительное пребывание в стационаре, снижение выживаемости и увеличение смертности после выписки, рецидив инсульта через 3 и 6 месяцев [Lau et al., 2019]. Известно, что инсулинорезистентность связана с повышением активности вазоконстрикторного эндотелиального пептида – эндотелина-1, повышение концентрации которого при остром ишемическом инсульте связано с неблагоприятным исходом и высокой смертностью [Meller et al., 2018]. В целом диабет ухудшает функциональное восстановление и увеличивает длительность реабилитации после инсульта [Lei et al., 2015].

*Хроническая болезнь почек.* Продолжается изучение влияния хронической болезни почек (ХБП) на состояние мозгового кровообращения. Установлено, что при прогрессировании ХБП и снижении скорости клубочковой фильтрации активируются патогенетические механизмы сосудистого повреждения и повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера [Chelluboina, Vemuganti, 2019]. Следовательно, дальнейшие клинические исследования, в том числе с помощью определения плазменных маркеров, помогут улучшить исходы инсульта с сопутствующей ХБП.

## Биомаркеры воспалительного и сосудистого повреждения при инсульте

Несмотря на проведение множества исследований, патофизиология инсульта примерно у 35 % пациентов остается не установленной. Перспективное направление решения этой проблемы возможно при выяснении механизмов нарушения церебрального кровообращения путем определения плазменных биомаркеров. К тому же активно изучается динамика биомаркеров при лечении ССЗ [Осипова и др., 2020]. Ускорению диагностики инсульта способствует обнаружение в крови специфических маркеров воспаления и повреждения гематоэнцефалического барьера: С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), кальций-связывающий белок S100 (S100B) [Lasek-Bal et al., 2019]. К настоящему времени широко изученными биомаркерами, демонстрирующими наибольшую точность в диагностике сосудистых повреждений и ОНМК, являются следующие: NT-proBNP [Harraz et al., 2020], VEGF [Bhasin et al., 2019], MCP-1 [Georgakis et al., 2019], MMP-9 [Osipova et al., 2020]. Тем не менее достаточно мало проведено работ по выявлению плазменных факторов риска как показателей исходов, тяжести состояния и реабилитационного потенциала при нарушении мозгового кровообращения.

### Заключение

В настоящей статье представлены данные о взаимосвязи факторов риска, сопутствующей патологии, плазменных биомаркеров сосудистого повреждения и риском ишемических цереброваскулярных событий. Современные данные свидетельствуют о важности роли модифицированных факторов риска и коморбидности в развитии ишемического инсульта. Наиболее значимая положительная связь установлена между инсультом и АГ. Исследования по изучению немодифицированных факторов и плазменных биомаркеров ишемического инсульта продолжаются.

Таким образом, мы наблюдаем значительные успехи в исследованиях по выявлению причин и патогенетических механизмов нарушения мозгового кровообращения. Подтвержденная и научно доказанная взаимосвязь факторов риска и коморбидных состояний с ишемическим инсультом позволяет использовать в клинической практике наиболее эффективные методы диагностики и лечения. Однако необходимо дальнейшее изучение других потенциально важных факторов, состояний и маркеров с целью улучшения стратегии профилактики цереброваскулярных заболеваний.

### Список литературы

1. Бунова С.С., Жернакова Н.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Осипова О.А. 2020. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 19 (5): 259–266. doi:10.15829/1728-8800-2020-2663.
2. Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю., Жернакова Н.И., Лыков Ю.А., Авдеева И.В. 2020. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 19 (5): 26–51. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. 2019. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 16 (1): 6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. Ali I., Abuissa M., Alawneh A., Subeh O., Abu Sneh A., Mousa S., Deeb I., Rayyan H. 2019. The Prevalence of Dyslipidemia and Hyperglycemia among Stroke Patients: Preliminary Findings. Stroke Research and Treatment, vol. 2019, Article ID 8194960, 6 pages, <https://doi.org/10.1155/2019/8194960>.
5. Bejot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. 2016. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. Presse Med. 45:391–8. doi:10.1016/j.lpm.2016.10.003.
6. Bhasin A., Srivastava M.V.P., Vivekanandhan S., Moganty R., Talwar T., Sharma S., Kuthiala N., Kumaran S., Bhatia R. 2019. Vascular Endothelial Growth Factor as Predictive Biomarker



for Stroke Severity and Outcome; An Evaluation of a New Clinical Module in Acute Ischemic Stroke. *Neurol India*. 67 (5): 1280–1285. doi:10.4103/0028-3886.271241.

7. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* 120 (3): 472–495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.

8. Chelluboina B., Vemuganti R. 2019. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 39 (10): 1893–1905. doi:10.1177/0271678X19866733.

9. Cho J.H., Choi E.K., Moon I.K., Jung J.H., Han K.D., Choi Y.J., Park J., Lee E., Lee S.R., Cha M.J., Lim W.H., Oh S. 2020. Chromosomal abnormalities and atrial fibrillation and ischemic stroke incidence: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 28; 10 (1): 15872. doi: 10.1038/s41598-020-72678-0.

10. Christensen H., Bushnell C. 2020. Stroke in Women. *Continuum (Minneapolis)*. 26 (2): 363–385. doi:10.1212/CON.0000000000000836.

11. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. 2018. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 38 (12): 2129–2149. doi:10.1177/0271678X18800589.

12. Denisuk T.A., Pokrovskii M.V., Philippova O.V., Dolzhikov A.A., Korokin, M.V., Gudyrev O., Osipova O. 2015. Endothelio- and cardioprotective effects of HMG-COA reductase inhibitors under the condition of endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 6 (5): 1542–1547.

13. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. 2017. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 120 (3): 439–448. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.

14. Francula-Zaninovic S., Nola I.A. 2018. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 14 (3): 153–163. doi:10.2174/1573403X14666180222102312.

15. Georgakis M.K., Malik R., Björkbacka H., Pana T.A., Demissie S., Ayers C., Elhadad M.A., Fornage M., Beiser A.S., Benjamin E.J., Boekholdt S.M., Engström G., Herder C., Hooijveen R.C., Koenig W., Melander O., Orho-Melander M., Schiopu A., Söderholm M., Wareham N., Ballantyne C.M., Peters A., Seshadri S., Myint P.K., Nilsson J., de Lemos J.A., Dichgans M. 2019. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17 180 Individuals. *Circ. Res.* 27; 125 (8): 773–782. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315380.

16. Global Burden of Diseases GBD 2015. 2017. Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol.* 16 (11): 877–897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5.

17. Harpaz D., Seet R.C.S., Marks R.S., Tok A.I.Y. 2020. B-Type Natriuretic Peptide as a Significant Brain Biomarker for Stroke Triaging Using a Bedside Point-of-Care Monitoring Biosensor. *Biosensors (Basel)*. 10 (9): 107. doi:10.3390/bios10090107.

18. Heiss W.D. 2016. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. *Cerebrovascular Diseases*. 41: 1–7. doi:10.1159/000441627.

19. Howard V.J., Madsen T.E., Kleindorfer D.O., Judd S.E., Rhodes J.D., Soliman E.Z., Kissela B.M., Safford M.M., Moy C.S., McClure L.A., Howard G., Cushman M. 2019. Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol.* 76 (2): 179–186. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3862.

20. Katan M., Luft A. 2018. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 38 (2): 208–211. doi:10.1055/s-0038-1649503.

21. Kim Y.S., Kim B.J., Noh K.C., Lee K.M., Heo S.H., Choi H.Y., Kim H.Y., Koh S.H., Chang D.I. 2019. Distal versus Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion: Different Mechanisms. *Cerebrovasc Dis.* 47 (5–6): 238–244. doi:10.1159/000500947.

22. Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. 2019. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 92: 98–107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.

23. Lasek-Bal A., Jędrzejowska-Szypulka H., Student S., Wianecka A., Zarębar K., Puz P., Ieśląw Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. 2019. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J. Physiol. Pharmacol.* 70 (2): 209–217. doi:10.26402/jpp.2019.2.04.

24. Lau L.H., Lew J., Borschmann K., Thijs V., Ekinci E.I. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J. Diabetes. Investig.* 2019;10(3): 780–792. doi:10.1111/jdi.12932.

25. Lei C., Wu B., Liu M., Chen Y. 2015. Association between hemoglobin A<sub>1c</sub> levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes. *J. Clin. Neurosci.* 22 (3): 498–503. doi:10.1016/j.jocn.2014.08.030.
26. Meller A., Golab-Janowska M., Paczkowska E., Machalinski B., Pawlukowska W., Nowacki P. Reduced Hemoglobin Levels Combined with an Increased Plasma Concentration of Vasoconstrictive endothelin-1 are Strongly Associated with Poor Outcome During Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2018; 15 (3): 193–203. doi:10.2174/1567202615666180726101531.
27. Osipova O.A., Golivets T.P., Belousova O.N., Gosteva E.V., Shepel R.N., Merezhko A.A., Fedorets V.N. 2020. Matrix metalloproteinases as collagen markers exchange with congestive cardiac insufficiency with an intermediate ejection fraction with patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Journal of critical reviews (JCR).* 7 (10): 567–570. doi:10.31838/jcr.07.10.112.
28. Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M. 2019. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 98 (12): e14872. doi:10.1097/MD.00000000000014872.
29. Putaala J. 2020. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis Minn).* 26 (2): 386–414. doi:10.1212/CON.0000000000000833.
30. Sharrief A., Grotta J.C. Stroke in the elderly. 2019. *Handb Clin Neurol.* 167: 393–418. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00021-2.
31. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 36 (10): 1953–2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
32. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. 2015. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 26; 373 (22): 2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939.

## References

1. Bunova S.S., Zhernakova N.I., Fedorin M.M., Skirdenko Yu.P., Osipova O.A. 2020. Effektivnaya antigipertenzivnaya terapiya: fokus na upravlenie priverzhennost'yu [Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 19 (5): 259–266. doi:10.15829/1728-8800-2020-2663.
2. Osipova O.A., Gosteva E.V., Chefranova Zh.Yu., Zhernakova N.I., Lykov Yu.A., Avdeeva I.V. 2020. Vliyanie farmakoterapii na dinamiku markerov obmena kollagena u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s promezhutochnoj frakciej vybrosa na fone ishemieskoy bolezni serdca v starshih vozrastnyh gruppah [Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 19 (5): 2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. ot imeni ekspertov. 2019. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. Sistemnye gipertenzii [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. 16 (1): 6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. Ali I., Abuissa M., Alawneh A., Subeh O., Abu Sneh A., Mousa S., Deeb I., Rayyan H. 2019. The Prevalence of Dyslipidemia and Hyperglycemia among Stroke Patients: Preliminary Findings. *Stroke Research and Treatment*, vol. 2019, Article ID 8194960, 6 pages, <https://doi.org/10.1155/2019/8194960>.
5. Bejot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. 2016. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 45:391–8. doi:10.1016/j.lpm.2016.10.003.
6. Bhasin A., Srivastava M.V.P., Vivekanandhan S., Moganty R., Talwar T., Sharma S., Kuthiala N., Kumaran S., Bhatia R. 2019. Vascular Endothelial Growth Factor as Predictive Biomarker for Stroke Severity and Outcome; An Evaluation of a New Clinical Module in Acute Ischemic Stroke. *Neurol India.* 67 (5): 1280–1285. doi:10.4103/0028-3886.271241.



7. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* 120 (3): 472–495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
8. Chelluboina B., Vemuganti R. 2019. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 39 (10): 1893–1905. doi:10.1177/0271678X19866733.
9. Cho J.H., Choi E.K., Moon I.K., Jung J.H., Han K.D., Choi Y.J., Park J., Lee E., Lee S.R., Cha M.J., Lim W.H., Oh S. 2020. Chromosomal abnormalities and atrial fibrillation and ischemic stroke incidence: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 28; 10 (1): 15872. doi: 10.1038/s41598-020-72678-0.
10. Christensen H., Bushnell C. 2020. Stroke in Women. *Continuum (Minneapolis)*. 26 (2): 363–385. doi:10.1212/CON.0000000000000836.
11. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. 2018. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 38 (12): 2129–2149. doi:10.1177/0271678X18800589.
12. Denisuk T.A., Pokrovskii M.V., Philippova O.V., Dolzhikov A.A., Korokin, M.V., Gudyrev O., Osipova O. 2015. Endothelio- and cardioprotective effects of HMG-COA reductase inhibitors under the condition of endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 6 (5): 1542–1547.
13. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. 2017. Global Burden of Stroke. *Circ Res.* 120 (3): 439–448. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
14. Francula-Zaninovic S., Nola I.A. 2018. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 14 (3): 153–163. doi:10.2174/1573403X14666180222102312.
15. Georgakis M.K., Malik R., Björkbacka H., Pana T.A., Demissie S., Ayers C., Elhadad M.A., Fornage M., Beiser A.S., Benjamin E.J., Boekholdt S.M., Engström G., Herder C., Hoogeveen R.C., Koenig W., Melander O., Orho-Melander M., Schiopu A., Söderholm M., Wareham N., Ballantyne C.M., Peters A., Seshadri S., Myint P.K., Nilsson J., de Lemos J.A., Dichgans M. 2019. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17 180 Individuals. *Circ. Res.* 27; 125 (8): 773–782. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315380.
16. Global Burden of Diseases GBD 2015. 2017. Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol.* 16 (11): 877–897. doi:10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
17. Harpaz D., Seet R.C.S., Marks R.S., Tok A.I.Y. 2020. B-Type Natriuretic Peptide as a Significant Brain Biomarker for Stroke Triaging Using a Bedside Point-of-Care Monitoring Biosensor. *Biosensors (Basel).* 10 (9): 107. doi:10.3390/bios10090107.
18. Heiss W.D. 2016. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early Diagnosis and Management Decisions. *Cerebrovascular Diseases.* 41: 1–7. doi:10.1159/000441627.
19. Howard V.J., Madsen T.E., Kleindorfer D.O., Judd S.E., Rhodes J.D., Soliman E.Z., Kissela B.M., Safford M.M., Moy C.S., McClure L.A., Howard G., Cushman M. 2019. Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol.* 76 (2): 179–186. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3862.
20. Katan M., Luft A. 2018. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 38 (2): 208–211. doi:10.1055/s-0038-1649503.
21. Kim Y.S., Kim B.J., Noh K.C., Lee K.M., Heo S.H., Choi H.Y., Kim H.Y., Koh S.H., Chang D.I. 2019. Distal versus Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion: Different Mechanisms. *Cerebrovasc Dis.* 47 (5–6): 238–244. doi:10.1159/000500947.
22. Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. 2019. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 92: 98–107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.
23. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Wianecka A., Zarębar K., Puz P., Ieślav Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. 2019. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J. Physiol. Pharmacol.* 70 (2): 209–217. doi:10.26402/jpp.2019.2.04.
24. Lau L.H., Lew J., Borschmann K., Thijs V., Ekinici E.I. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J. Diabetes. Investig.* 2019;10(3): 780–792. doi:10.1111/jdi.12932.
25. Lei C., Wu B., Liu M., Chen Y. 2015. Association between hemoglobin A<sub>1c</sub> levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes. *J. Clin. Neurosci.* 22 (3): 498–503. doi:10.1016/j.jocn.2014.08.030.

26. Meller A., Golab-Janowska M., Paczkowska E., Machalinski B., Pawlukowska W., Nowacki P. Reduced Hemoglobin Levels Combined with an Increased Plasma Concentration of Vasoconstrictive endothelin-1 are Strongly Associated with Poor Outcome During Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2018; 15 (3): 193–203. doi:10.2174/1567202615666180726101531.

27. Osipova O.A., Golivets T.P., Belousova O.N., Gosteva E.V., Shepel R.N., Merezhko A.A., Fedorets V.N. 2020. Matrix metalloproteinases as collagen markers exchange with congestive cardiac insufficiency with an intermediate ejection fraction with patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Journal of critical reviews (JCR)*. 7 (10): 567–570. doi:10.31838/jcr.07.10.112.

28. Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M. 2019. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 98 (12): e14872. doi:10.1097/MD.00000000000014872.

29. Putaala J. 2020. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 26 (2): 386–414. doi:10.1212/CON.0000000000000833.

30. Sharrief A., Grotta J.C. Stroke in the elderly. 2019. *Handb Clin Neurol*. 167: 393–418. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00021-2.

31. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 36 (10): 1953–2041. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

32. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. 2015. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 26; 373 (22): 2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Головина Наталья Ивановна**, врач-кардиолог, Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород, Россия

**Матвеевко Мария Сергеевна**, врач-кардиолог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 33», г. Санкт-Петербург, Россия

**Клюшников Николай Игоревич**, заведующий неврологическим отделением, врач-невролог, Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8», г. Воронеж, Россия

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Natalya I. Golovina**, cardiologist of the Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

**Mariya S. Matveenko**, cardiologist of the St. Petersburg state budgetary health care institution «City Hospital № 33», St. Petersburg, Russia

**Nikolai I. Kliushnikov**, Head of the Department of Neurology, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 8, Voronezh, Russia



УДК 616 – 097

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-278-285

## Особенности гуморального иммунного ответа на антигены оппортунистических микроорганизмов у больных системной красной волчанкой

Гульнева М.Ю.

Ярославский государственный медицинский университет,  
Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5  
E-mail: ch-ma@mail.ru

**Аннотация.** В настоящее время уделяется большое внимание изучению роли оппортунистических микроорганизмов при системной красной волчанке, исследователей все больше интересуют различные стороны их потенциального влияния. Механизмы взаимодействия оппортунистических микроорганизмов с иммунной системой больного, способствующие развитию и поддержанию хронического воспаления и аутоиммунитета, требуют дальнейшего всестороннего исследования. Цель работы: изучение у больных СКВ особенностей гуморального иммунного ответа на антигены оппортунистических микроорганизмов. Проведено клинико-лабораторное обследование 26 больных СКВ и 30 условно здоровых лиц контрольной группы. В сыворотке крови обследуемых лиц проведено изучение уровня IgG антител к антигенам оппортунистических бактерий методом ИФА. Анализ наличия антител класса G к условно-патогенным бактериям в сыворотке крови больных системной красной волчанкой выявило более частое обнаружение антител к антигенам бактерий рода *Streptococcus*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* по сравнению с группой контроля. У больных СКВ выявлен статистически значимый более высокий уровень IgG-антител к антигенам *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* и *K. pneumoniae*. Изменение уровня антител характеризует особенности антигенной нагрузки и подтверждает наличие дисбиотических нарушений при системной красной волчанке, что следует учитывать при осуществлении оптимальной терапии.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, антитела, оппортунистические микроорганизмы.

**Для цитирования:** Гульнева М.Ю. 2021. Особенности гуморального иммунного ответа на антигены оппортунистических микроорганизмов у больных системной красной волчанкой. 44 (3): 278–285. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-278-285.

## Features of the humoral immune response to antigens of opportunistic microorganisms in patients with systemic lupus erythematosus

Marina Yu. Gulneva

Yaroslavl State Medical University,  
5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia  
E-mail: ch-ma@mail.ru

**Abstract.** Currently, much attention is paid to the study of the role of opportunistic microorganisms in systemic lupus erythematosus, researchers are increasingly interested in various aspects of their potential influence. The mechanisms of interaction of opportunistic microorganisms with the patient's immune system, contributing to the development and maintenance of chronic inflammation and autoimmunity, require further comprehensive research. Objective: to study the features of the humoral immune response to antigens of opportunistic microorganisms in patients with SLE. Clinical and laboratory examination of 26 patients with SLE and 30 conditionally healthy individuals of the control group was carried out. The level of IgG antibodies

to the antigens of opportunistic bacteria was studied in the blood serum of the examined individuals by the ELISA method. Analysis of the presence of class G antibodies to opportunistic bacteria in the blood serum of patients with systemic lupus erythematosus revealed a more frequent detection of antibodies to the antigens of bacteria of the genus *Streptococcus*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* compared with the control group. SLE patients had a statistically significantly higher level of IgG antibodies to the antigens of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, and *K. pneumoniae*. The change in the level of antibodies characterizes the features of the antigenic load and confirms the presence of dysbiotic disorders in systemic lupus erythematosus, which should be taken into account when implementing optimal therapy.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, antibodies, opportunistic microorganisms.

**For citation:** Gulneva M.Yu. 2021 Features of the humoral immune response to antigens of opportunistic microorganisms in patients with systemic lupus erythematosus. *Challenges in Modern Medicine*. 44 (3): 278–285 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-278-285.

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, при котором возникают нарушения процессов иммунорегуляции, приводящие к гиперпродукции широкого спектра аутоантител, и которое характеризуется аномальной активностью иммунной системы [Шостак, Клименко, 2011; Kiriakidou, Ching, 2020]. В этиологии СКВ обсуждается роль различных инфекционных агентов – как вирусных, так и бактериальных. В настоящее время все большее внимание уделяется оппортунистическим микроорганизмам, которые, колонизируя организм человека, прямо или косвенно связаны с аутоиммунными заболеваниями. Проводимые в данном направлении исследования показывают, что доклинический период системной аутоиммунной реакции может быть обусловлен нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой [Лила и др., 2021]. Взаимодействие микробиоты и иммунной системы больного способствует развитию и поддержанию хронического воспаления и аутоиммунитета [Yacoub et al., 2018]. Условно-патогенные микроорганизмы являются наиболее сильным стимулом для иммунной системы, они способны вызывать дисрегуляцию иммунной системы, оказывать иммуномодулирующее действие, участвуя в патогенетических механизмах иммунно-опосредованных заболеваний [Katz-Agranov, Zandman-Goddard, 2017; Ostrov, Amsterdam, 2017; Visitación, 2019]. Механизмы данного участия бактериальной флоры в патогенезе аутоиммунных заболеваний разнообразны и пока еще недостаточно изучены. Бактериальные виды микробиоты могут как способствовать воспалению (высвобождая иммуноактивирующие соединения, такие как лиганды TLR), так и подавлять воспаление (способствуя развитию регуляторных иммунных клеток) [Battaglia, Garrett-Sinha, 2021]. Патогены могут высвобождать бактериальную ДНК, связанную с другими бактериальными молекулами, которая, действуя на врожденные стимулы рецепторов распознавания, активирует аутореактивные В-клетки с участием феномена молекулярной мимикрии [Qiu et al., 2019]. Наряду с этим условно-патогенные микроорганизмы в составе микробиоты вызывают заметную стимуляцию В-клеток и индукцию синтеза иммуноглобулинов [Li et al., 2020]. Также кишечные микроорганизмы могут способствовать возникновению или развитию СКВ через глубокое воздействие на баланс про- и противовоспалительных цитокинов [Zhong et al., 2018]. Дисрегуляция цитокинов, характерная для СКВ, нарушает функции как провоспалительных, так и иммунорегуляторных цитокинов [Howe, Leung, 2019]. При СКВ бактерии в составе микробиоты могут влиять на дифференцировку клеток иммунной системы. Так, стимуляция CD4<sup>+</sup> Т-клеток приводит к значительному снижению дифференцировки иммуносупрессивных Т-клеток, а нарушение выработки иммуносупрессивных Т-клеток в ответ на бактерии может способствовать хронической активации иммунитета у пациентов с СКВ [Lopez et al., 2016]. Микроорганизмы вовлекаются в инициацию СКВ через гибель нейтро-



филов и перекрестную реактивность с комменсальными бактериями [Konig, 2020]. Учитывая роль микробиома в формировании иммунных реакций, изучение адаптивных гуморальных реакций на антигены оппортунистических микроорганизмов может расширить представление о нарушении процессов иммунорегуляции и стать основой для разработки новых стратегий лечения СКВ, направленных на коррекцию процессов антителообразования.

**Цель исследования.** Изучение у больных СКВ особенностей гуморального иммунного ответа на антигены оппортунистических микроорганизмов.

### Объекты и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 26 больных СКВ и 30 условно здоровых лиц контрольной группы. Диагностика СКВ проводилась в соответствии с диагностическими критериями SLICC/ACR (2012). В группу исследования включены женщины в возрасте  $49,8 \pm 7,74$  лет с длительностью заболевания  $13,05 \pm 10,51$  лет. Пациенты имели низкую/среднюю степень активности заболевания (индексы SLEDAI и ECLAM). В комплексном лечении у 57,6 % больных использованы средние дозы глюкокортикоидов (5–15 мг в сутки), 34,6 % пациентов эпизодически использовали нестероидные противовоспалительные препараты. У больных СКВ и лиц контрольной группы в сыворотке венозной крови определяли частоту индикации и титр антител класса G к оппортунистическим бактериям. Для изучения IgG-антител использован метод ИФА. В сыворотке крови одновременно выявляли наличие и титр IgG-антител к бактериальным антигенам оппортунистических микроорганизмов: стафилококков (видов *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*); стрептококков (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*); бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (видов *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* (O-12), *Klebsiella pneumoniae*); *Pseudomonas aeruginosa*; *Haemophilus influenzae*; тейхоевым кислотам клеточной стенки *S. aureus*. Использовали рабочие разведения сывороток: 1:100–1:1 600, регистрация результатов ИФА осуществлялась на спектрофотометре при длине волны 450 нм.

Статистический анализ полученных результатов проведен при помощи программы STATISTICA 10.0 (StatSoftInc. США). Данные были проверены на предмет характера распределения. Для количественных признаков использовали вычисление медианы и интерквартильного размаха между 25 и 75 процентилями (Ме 25–75 %). Показатели сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни. При сравнении дискретных величин использовали критерия  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йейтсу. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Изучение наличия антител класса G к условно-патогенным бактериям в сыворотке крови больных СКВ показало статистически значимое более частое обнаружение антител к некоторым бактериальным антигенам (см. рисунок). Существенно чаще выявлялись IgG-антитела к антигенам бактерий рода *Streptococcus* до 84,6 % против их распространения у 53,3 % здоровых лиц ( $p = 0,027$ ). IgG-антитела к антигенам *S. aureus* были обнаружены у 53,8 % больных, у лиц контрольной группы они выявлялись в 16,6 % случаев ( $p = 0,009$ ). Статистически значимо чаще выявлено наличие антител к антигенам бактерий семейства *Enterobacteriaceae* видов *E. coli* и *K. pneumoniae* – соответственно до 73,1 % и 100 %. В контроле данные показатели были в пределах 23,3 % и 60 % ( $p = 0,001$ ). Наряду с этим следует отметить существенно более редкую частоту выявления IgG-антител к антигенам коагулазоотрицательных стафилококков видов *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*. Частота обнаружения IgG-антител к антигенам *S. epidermidis* у больных СКВ соответствовала 65,4 % против их обнаружения у здоровых лиц в 100 % случаев ( $p = 0,002$ ). При СКВ IgG-антитела к антигенам *S. saprophyticus* не выявлялись, у здоровых они были выделены в 50 % случаев ( $p = 0,001$ ).

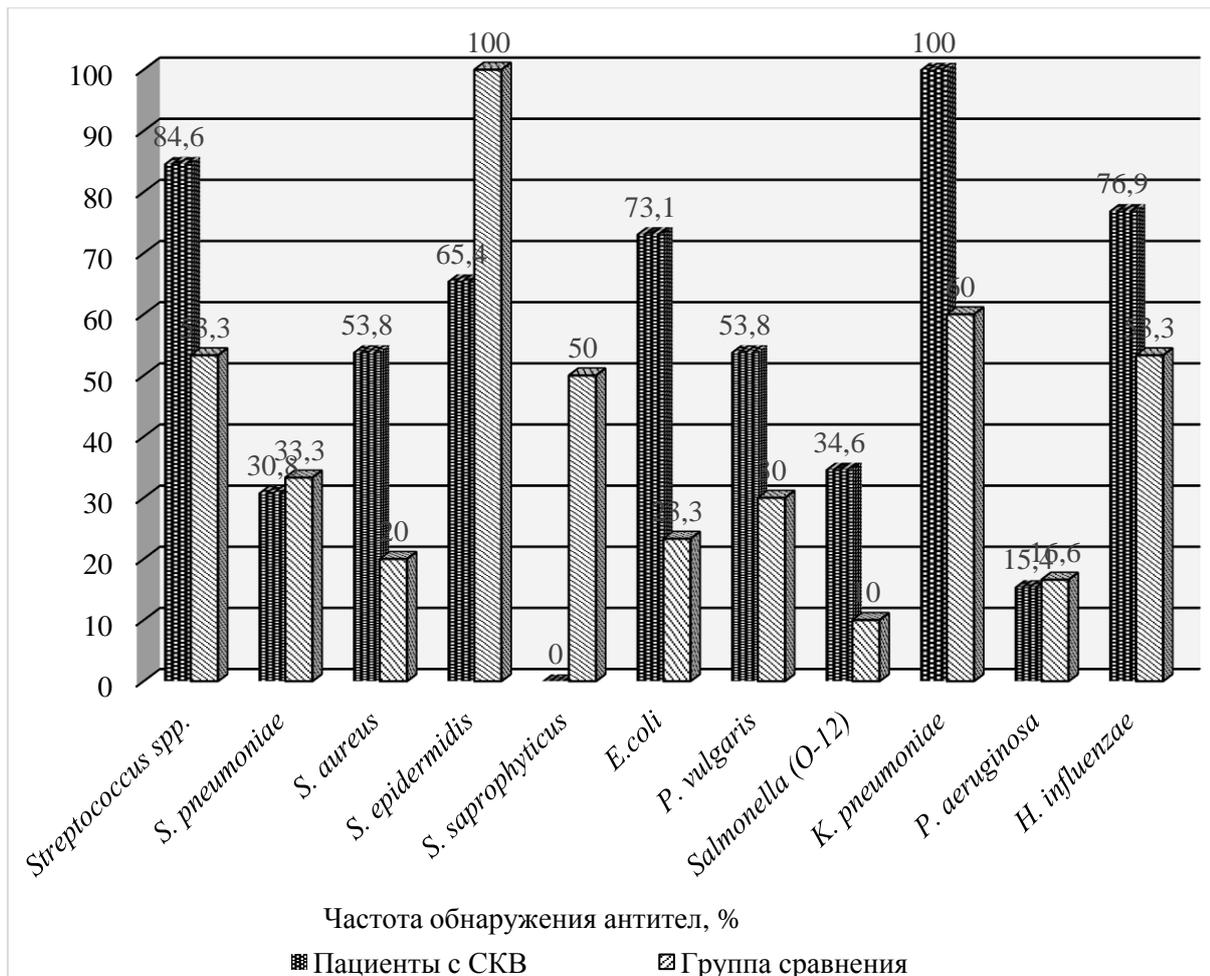


Рис. Частота обнаружения антител класса IgG к бактериальным антигенам у больных СКВ  
Fig. Frequency of detection of IgG class antibodies to bacterial antigens in patients with SLE

Качественные особенности антительного состава сыворотки крови больных СКВ сопровождалось количественными изменениями титра IgG-антител к бактериальным антигенам (см. таблицу). Так, у больных количество антител к антигенам стафилококков видов *S. aureus* (0,22 (0,20–0,24) и *S. epidermidis* (0,30 (0,28–0,34) было статистически значимо выше, чем у лиц группы сравнения. У здоровых лиц IgG-антитела к антигенам *S. aureus* и *S. epidermidis* были соответственно в пределах 0,14 (0,14–0,15) и 0,20 (0,16–0,23) ( $p = 0,000$ ). При СКВ у пациентов количество IgG-антител к антигенам *E. coli* было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц, соответственно 0,16 (0,15–0,20) и 0,06 (0,04–0,10) ( $p = 0,010$ ). Однотипными были изменения уровня антител к антигенам *K. pneumoniae*. У больных данный показатель достигал значений 0,29 (0,28–0,32) против 0,20 (0,14–0,24) у здоровых лиц ( $p = 0,000$ ). Высокая частота определения и более высокий уровень IgG-антител к антигенам коагулазоположительного, более патогенного стафилококка определили целесообразность изучения уровня IgG-антител к тейхоевым кислотам клеточной стенки *S. aureus* у больных, имеющих в составе микробиома коагулазоположительные стафилококки. У больных СКВ и лиц группы сравнения частота выявления IgG-антител к тейхоевым кислотам клеточной стенки *S. aureus* не имела статистически значимых различий (85,71 % и 83,33 % соответственно,  $p = 0,937$ ). Не отмечено статистически значимых различий в уровне IgG-антител к тейхоевым кислотам клеточной стенки стафилококка в сыворотке крови больных и здоровых лиц, показатели были соответственно в пределах 0,30 (0,20–0,38) и 0,20 (0,20–0,23) ( $p = 0,717$ ).



Таблица  
Table

Уровень IgG-антител к бактериальным антигенам у больных СКВ  
The level of IgG antibodies to bacterial antigens in patients with SLE

Бактериальные антигены	Обследованные лица		
	Больные СКВ, n = 26	Контрольная группа, n = 30	p
	Титр IgG антител		
	Me (Q25 – Q75)	Me (Q25 – Q75)	
<i>Streptococcus spp.</i>	0,15 (0,14–0,20)	0,14 (0,12–0,14)	0,201
<i>S. pneumoniae</i>	0,06 (0,04–0,09)	0,13 (0,12–0,14)	0,077
<i>S. aureus</i>	0,22 (0,20–0,24)	0,14 (0,14–0,15)	0,004
<i>S. epidermidis</i>	0,30 (0,28–0,34)	0,20 (0,16–0,23)	0,000
<i>S. saprophyticus</i>	0	0,20 (0,16–0,24)	0,000
<i>E. coli</i>	0,16 (0,15–0,20)	0,06 (0,04–0,10)	0,010
<i>P. vulgaris</i>	0,10 (0,08–0,10)	0,07 (0,04–0,10)	0,976
<i>Salmonella</i> (O-12)	0,08 (0,06–0,10)	0,06 (0,05–0,07)	0,937
<i>K. pneumoniae</i>	0,29 (0,28–0,32)	0,20 (0,14–0,24)	0,000
<i>P. aeruginosa</i>	0,05 (0,04–0,08)	0,04 (0,02–0,10)	0,404
<i>H. influenzae</i>	0,19 (0,15–0,20)	0,14 (0,14–0,16)	0,257

Проведенные исследования показали, что у больных СКВ формирование адаптивного иммунитета проявлялось образованием антибактериальных антител к антигенам оппортунистических бактерий. Количественные и качественные характеристики уровня IgG-антител имели характерные особенности, отмечалось статистически значимое изменение уровня антител к отдельным видам оппортунистических микроорганизмов. При СКВ наблюдалось увеличение частоты распространения IgG-антител к антигенам бактерий рода *Streptococcus spp.* Значительно чаще обнаруживались антитела к патогенным коагулазоположительным стафилококкам вида *S. aureus*. Одновременно возрастал уровень IgG-антител к антигенам *S. aureus* и определялись антитела к тейхоевым кислотам клеточной стенки *S. aureus*. Наличие IgG-антител к антигенам *S. aureus* могут свидетельствовать о колонизации организма больных более патогенным стафилококком, что повышает риск возникновения коморбидных инфекций при дисфункции иммунной защиты у больных СКВ. *S. aureus* может также идентифицирован как потенциальный маркер инфекционных поражений кожи при СКВ [Huang et al., 2019]. При СКВ наблюдалось статистически значимое увеличение частоты выявления антител к антигенам энтеробактерий видов *E. coli* и *K. pneumoniae*. Одновременно к данным антигенам возрастали титры антибактериальных антител. Данное повышение уровня антител может свидетельствовать о вовлечении кишечных бактерий в патологический процесс, формируя соответствующие иммунные реакции, способствующие развитию СКВ, через глубокое воздействие на баланс между про- и противовоспалительными иммунными ответами и снижая иммунную защиту [Meesiri, 2016; Zhong, 2018]. Повышенный уровень антител к антигенам энтеробактерий также может свидетельствовать об увеличении антигенной нагрузки и увеличении колонизации организма больных условно-патогенными энтеробактериями, при этом активация аутоиммунитета может происходить за счет того, что кишечная палочка и сальмонеллы имеют бактериальный амилоид – белковый компонент сложного внеклеточного матрикса (curli), комплексы curli/ДНК могут активировать аутоиммунитет, действуя как сигналы опасности, молекулярные имитаторы и микробные шапероны нуклеиновых кислот [Qiu et al., 2019]. В то же время антитела против curli/eDNA *E. coli* могут служить признаком системного воздействия бактериальных продуктов при СКВ [Pachucki et al., 2020]. Образование широкого спектра антител к бактериальным антигенам (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) может свидетельствовать о возможной активации поликлональных В-клеток,

что обеспечивает защиту от микроорганизмов за счет взаимодействия антител с консервативными структурами оппортунистических микроорганизмов. С другой стороны, поликлональная активация В-клеток потенциально может включать иммунные реакции на собственные антигены и приводить к аутоиммунным проявлениям. В то же время снижение уровня антител и даже их отсутствие (к антигенам *S. saprophyticus*) может быть связано с уменьшением соответствующей антигенной нагрузки в результате развития дисбиотических нарушений в организме пациентов, так как сывороточные антибактериальные антитела коррелируют при СКВ с наличием определенных микроорганизмов в кишечнике пациентов [Azzouz et al., 2019]. В настоящее время всё большее внимание уделяется разработке более информативных маркеров иммунных нарушений при СКВ. Наряду с клиническими и иммунологическими биомаркерами циркулирующие антитела к оппортунистическим бактериям можно использовать в качестве маркеров для определения текущей бактериальной нагрузки или в качестве индикаторов воздействия бактерий на гуморальные иммунные реакции при СКВ [Bagavant et al., 2019; Yu et al., 2021]. Определение наличия антител к определенным оппортунистическим микроорганизмам может позволить улучшить персонализированный подход в лечении больных СКВ с учетом повышенной антигенной нагрузки.

### Выводы

1. При СКВ в сыворотке крови больных наблюдаются количественные и качественные изменения уровня IgG-антител к антигенам оппортунистических микроорганизмов, что может быть связано с изменением антигенной нагрузки и нарушением характера микробиома при развитии аутоиммунных патологических процессов.
2. Обнаружена большая частота распространения IgG-антител к антигенам стрептококков, коагулазоположительных стафилококков, кишечной палочки и клебсиелл. К антигенам коагулазоотрицательных стафилококков видов *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, отличающихся менее выраженной патогенностью, IgG-антитела формируются с меньшей частотой, что свидетельствует о колонизации организма более патогенными микроорганизмами.
3. У больных СКВ выявлен статистически значимый более высокий уровень IgG-антител к антигенам золотистого стафилококка, кишечной палочки и клебсиелл, что свидетельствует о выраженном гуморальном ответе на антигены микроорганизмов, имеющих большее распространение в микробиоме больных.
4. Изучение уровня IgG-антител к антигенам оппортунистических микроорганизмов может иметь практическое значение как в плане разработки биомаркеров бактериальной нагрузки и особенностей гуморального иммунного ответа у конкретных больных, так и в плане оптимизации методов терапии, реализуя персонализированный подход в лечении больных СКВ с учетом повышенной антигенной нагрузки при колонизации организма условно-патогенными микроорганизмами.

### Список литературы

1. Лиля А.М., Галушко Е.А., Гордеев А.В., Семашко А.С. 2021. Роль микробиома в патогенезе иммуно-воспалительных заболеваний (дискуссионные вопросы). Современная ревматология, 1: 15–19.
2. Шостак Н.А., Клименко А.А. 2011. Системная красная волчанка в практике врача-интерниста: современные вопросы диагностики и лечения. Consil. Medicum, 9: 51–56.
3. Azzouz D., Omarbekova A., Adriana Heguy A., Schwudke D., Gisch N., Rovin B., Caricchio R., Buyon P., Alekseyenko A., Silverman G. 2019. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal, Ann Rheum Dis. 78 (7): 947–956.
4. Bagavant H., Dunkleberger M., Wolska N., Sroka M., Rasmussen A., Adrianto I., Montgomery C., Sivils K., Guthridge J., James J., Merrill J., Deshmukh U. 2019. Antibodies to



periodontogenic bacteria are associated with higher disease activity in lupus patients, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 37 (1): 106–111.

5. Battaglia M., Garrett-Sinha L. A. 2021. Bacterial infections in lupus: Roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease. *J. Transl. Autoimmun.*, 4: 100078.

6. Howe H.S., Leung B.P.L. 2019. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells*, 9.

7. Huang C., Yi X., Long H., Zhang G., Wu H., Zhao M., Lu Q., Huang C. J. 2020. Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun.* 108: 102391.

8. Katz-Agranov N., Zandman-Goddard G. 2017. The microbiome and systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 65 (2): 432–437.

9. Kiriakidou M., Ching C.L. 2020. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 2; 172 (11): ITC81-ITC96.

10. König M.F. 2020. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 34 (1): 101473.

11. Li H., Limenitakis J.P., Greiff V., Yilmaz B., Schären O., Urbaniak C., Zünd M., Lawson M., Young I.D., Rupp S., Heikenwälder M., McCoy K.D., Hapfelmeier S., Ganal-Vonarburg S.C., Macpherson A.J. 2020. Mucosal or systemic microbiota exposures shape the B cell repertoire. *Nature.* 584 (7820): 274–278.

12. Lopez P., de Paz B., Rodriguez-Carrio J., Hevia A., Sanchez B., Margolles A. 2016. Th17 responses and natural IgM-antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.*, 6: 24072.

13. Meesiri S. 2017. Pyomyositis in a patient with systemic lupus erythematosis and a review of the literature. *BMJ Case Rep.* 18: 10.

14. Ostrov B.E., Amsterdam D. 2017. Immunomodulatory interplay of the microbiome and therapy of rheumatic diseases. *Immunol. Invest.* 46 (8): 769–792.

15. Pachucki R.J., Corradetti C., Kohler L., Ghadiali J., Gallo P.M., Nicastro L., Tursi S.A., Gallucci S., Tükel Ç., Caricchio R. 2020. Persistent Bacteriuria and Antibodies Recognizing Curli/eDNA Complexes from *Escherichia coli* are linked to Flares in Systemic Lupus Erythematosus Arthritis. *Rheumatol.* 72 (11): 1872–1881.

16. Qiu C.C., Caricchio R., Gallucci S. 2019. The Role of Bacterial Infections in the Extracellular Exposure of Lupus. *Nuclear Autoantigens Front Immunol.* 8; 10: 2608.

17. Visitación N., Robles-Vera I., Toral M. 2019. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus, *Nutrients*, 11 (11): 2676.

18. Yacoub R., Alexander J., Wlaschin J., McGregor M., Alexander J. 2018. Lupus: The microbiome angle. *Immunobiology*, 223 (6–7): 460–465.

19. Yu H., Nagafuchi Y., Fujio K. 2021. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 22; 11 (7): 928.

20. Zhong D., Wu C., Zeng X., Wang Q. 2018. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases, *Clin. Rheumatol.*, 37 (1): 25–34.

## References

1. Lila A.M., Galushko E.A., Gordeev A.V., Semashko A.S. 2021. Rol' mikrobioma v patogeneze Immune-vospalitel'nykh zabolevaniy (diskussionnye voprosy) [The role of microbiome in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: controversial issues]. *Sovremennaya revmatologiya*, 1: 15–19.

2. Shostak N.A., Klimenko A.A. 2011. Sistemnaya krasnaya volchanka v praktike vracha-internista: sovremennye voprosy diagnostiki i lecheniya [Systemic lupus erythematosus in the practice of an internist: modern issues of diagnosis and treatment]. *Consil. Medicum*, 9: 51–56.

3. Azzouz D., Omarbekova A., Adriana Heguy A., Schwudke D., Gisch N., Rovin B., Caricchio R., Buyon P., Alekseyenko A., Silverman G. 2019. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal, *Ann Rheum Dis.* 78 (7): 947–956.

4. Bagavant H., Dunkleberger M., Wolska N., Sroka M., Rasmussen A., Adrianto I., Montgomery C., Sivils K., Guthridge J., James J., Merrill J., Deshmukh U. 2019. Antibodies to periodontogenic bacteria are associated with higher disease activity in lupus patients, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 37 (1): 106–111.

5. Battaglia M., Garrett-Sinha L. A. 2021. Bacterial infections in lupus: Roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease. *J. Transl. Autoimmun.*, 4: 100078.
6. Howe H.S., Leung B.P.L. 2019. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells*, 9.
7. Huang C., Yi X., Long H., Zhang G., Wu H., Zhao M., Lu Q., Huang C. J. 2020. Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun.* 108: 102391.
8. Katz-Agranov N., Zandman-Goddard G. 2017. The microbiome and systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 65 (2): 432–437.
9. Kiriakidou M., Ching C.L. 2020. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 2; 172 (11): ITC81-ITC96.
10. König M.F. 2020. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 34 (1): 101473.
11. Lopez P., de Paz B., Rodriguez-Carrío J., Hevia A., Sanchez B., Margolles A. 2016. Th17 responses and natural IgM-antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci. Rep.*, 6: 24072.
12. Li H., Limenitakis J.P., Greiff V., Yilmaz B., Schären O., Urbaniak C., Zünd M., Lawson M., Young I.D., Rupp S., Heikenwälder M., McCoy K.D., Hapfelmeier S., Ganai-Vonarburg S.C., Macpherson A.J. 2020. Mucosal or systemic microbiota exposures shape the B cell repertoire. *Nature.* 584 (7820): 274–278.
13. Meesiri S. 2017. Pyomyositis in a patient with systemic lupus erythematosis and a review of the literature. *BMJ Case Rep.* 18: 10.
14. Ostrov B.E., Amsterdam D. 2017. Immunomodulatory interplay of the microbiome and therapy of rheumatic diseases. *Immunol. Invest.* 46 (8): 769–792.
15. Pachucki R.J., Corradetti C., Kohler L., Ghadiali J., Gallo P.M., Nicastro L., Tursi S.A., Gallucci S., Tükel Ç., Caricchio R. 2020. Persistent Bacteriuria and Antibodies Recognizing Curli/eDNA Complexes from *Escherichia coli* are linked to Flares in Systemic Lupus Erythematosus Arthritis. *Rheumatol.* 72 (11): 1872–1881.
16. Qiu C.C., Caricchio R., Gallucci S. 2019. The Role of Bacterial Infections in the Extracellular Exposure of Lupus. *Nuclear Autoantigens Front Immunol.* 8; 10: 2608.
17. Visitación N., Robles-Vera I., Toral M. 2019. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus, *Nutrients*, 11 (11): 2676.
18. Yacoub R., Alexander J., Wlaschin J., McGregor M., Alexander J. 2018. Lupus: The microbiome angle. *Immunobiology*, 223 (6–7): 460–465.
19. Yu H., Nagafuchi Y., Fujio K. 2021. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 22; 11 (7): 928.
20. Zhong D., Wu C., Zeng X., Wang Q. 2018. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases, *Clin. Rheumatol.*, 37 (1): 25–34.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Гульнева Марина Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией Ярославского государственного медицинского университета г. Ярославль, Россия

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Marina Yu. Gulneva**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia



УДК 616-08-039.73

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295

## **Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста (обзор литературы)**

**Панина Ю.Н., Вишнеvский В.И.**

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,  
Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95  
E-mail: info@oreluniver.ru

**Аннотация.** Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди населения очень высока и продолжает расти. По имеющейся статистике, её распространенность достигает около 2 %, что в два раза больше, чем считалось в последнее десятилетие. Распространенность ФП среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) колеблется от 11 до 22 % (по другим данным – от 15 до 20 %) и увеличивается с возрастом, значительно превышая таковой в общей популяции среди всех возрастных групп. Подавляющее большинство пациентов с ФП нуждается в лечении антикоагулянтами для предотвращения ишемического инсульта и системных тромбоемболий. Однако в случае сочетания ФП и ХБП, помимо увеличения частоты инсультов и тромбоемболических осложнений, также значительно увеличивается частота крупных кровотечений, что значительно затрудняет выбор адекватной антикоагулянтной терапии в такой ситуации. Многие годы антагонисты витамина К были единственными представителями класса антикоагулянтов для длительной терапии пациентов с ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные лекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов) способствовали поиску новых, более удобных в использовании лекарственных средств. Прямые пероральные антикоагулянты были проще в использовании, и по результатам основных исследований не уступали или не превосходили варфарин в отношении баланса эффективности и безопасности. Однако они не изучались специально у пациентов со сниженной функцией почек. В обзоре рассмотрены особенности современной антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, пожилой возраст, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

**Для цитирования:** Панина Ю.Н., Вишнеvский В.И. 2021. Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 286–295. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295.

---

## **Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (review)**

**Yulia N. Panina, Valerii I. Vishnevskij**

Orel State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute,  
95 Komsomolskaya St., Orel region, Orel, 302026 the Russian Federation  
E-mail: info@oreluniver.ru

**Abstract.** Prevalence of atrial fibrillation (AF) in population is very high and continues to grow. According to the existing statistics its prevalence reaches about 2 % so it is twice more, than it was considered in the last decade. Prevalence of AF among patients with chronic kidney disease (CKD) varies

from 11 to 22 % (according to other data – from 15 to 20 %) and increases with age, considerably surpassing that in the general population among all age groups. Vast majority of patients with AF need in treatment with anticoagulants to prevent an ischemic stroke and systemic thromboembolisms. However, in case of combination AF and CKD, in addition to increase in frequency of strokes and the thromboembolic events, also the frequency of major bleedings significantly increases that considerably complicates the choice of adequate anticoagulant therapy in such situation. Many years the vitamin K antagonists were the only representatives of a class of anticoagulants for long-term therapy in patients with AF. Their well-known deficiencies (a narrow therapeutic window, need of frequent laboratory control, numerous drug-drug and dietary interactions, unpredictability of a pharmacodynamics and pharmacokinetics at certain patients) promoted search of new medicines, more convenient in use. Direct oral anticoagulants were easier to use, and by results of the main studies didn't yield or exceeded warfarin concerning balance of efficiency and safety. However, they were not specially studied in patients with the reduced kidney function. Features of modern anticoagulant therapy in elder patients with the AF and CKD are considered in the review.

**Keywords:** anticoagulant therapy, advanced age, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

**For citation:** Panina Yu.N., Vishnevskij V.I. 2021. Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (review). 44 (3): 286–295 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) становятся все более распространенными заболеваниями, поражающими миллионы людей во всем мире и приводящими к значительным заболеваниям и расходам на здравоохранение [Lancet, 2017; Benjamin et al., 2018].

Распространенность ФП высока у пациентов с ХБП: примерно от 18 % до 20 % у пациентов с ХБП без диализа [Ananthapanyasut et al., 2010; Soliman et al., 2010] и от 15 % до 40 % у пациентов, находящихся на диализе [Goldstein et al., 2012; Turakhia et al., 2018]. ФП и ХБП часто сосуществуют, вызывают и усугубляют друг друга [Bansal et al., 2016].

Пациенты с ХБП с сопутствующей ФП имеют худший прогноз [Bansal et al., 2014; Hwang et al., 2014]. У пациентов с сопутствующей ФП и ХБП частота инсультов и кровотечений увеличивается при снижении функции почек [Molnar et al., 2016; Thongprayoon et al., 2018]. Предыдущее исследование [Carrero et al., 2014] показало, что пациенты с ФП и ХБП на поздней стадии имели на 49 % повышенный риск инсульта или системной тромбоэмболии по сравнению с пациентами с ФП без ХБП; а самый высокий риск наблюдался у пациентов с ФП с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе. Более того, пациенты с ФП на диализе нуждаются в рутинной терапии антикоагулянтами гепарина во время диализа, что может увеличить риск кровотечения.

Следовательно, уравнивание рисков тромбоэмболии и кровотечения является ключевым моментом у пациентов с ФП и ХБП [Carrero et al., 2014; Jun et al., 2016].

Пожилые пациенты (возраст  $\geq 65$  лет) с ХБП имеют высокий риск развития ФП [Goldstein et al., 2012].

Доля пожилых пациентов составляет от 60 % до 80 % от всех пациентов с ФП и ХБП [Carrero et al., 2014]. Частота инсульта и кровотечений у пациентов с ФП может увеличиваться с возрастом [Dahal et al., 2016]. Однако до сих пор неясно, насколько эффективна и безопасна антикоагулянтная терапия у пациентов с сосуществующими ФП и ХБП. Совсем недавно в нескольких исследованиях изучалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП, но эти исследования дали противоречивые результаты. Поэтому целью исследования стало выяснение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.



### Анализ современных публикаций

Антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с ФП с ХБП и пациентам на диализе согласно национальным руководствам ряда стран [January et al., 2014]. Однако роль антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП до сих пор не определена.

В различных руководствах национальных обществ рекомендуют антикоагулянтную терапию пациентам с ФП и повышенным риском инсульта, таким как перенесенное ОНМК, транзиторная ишемическая атака (ТИА). Кроме того, широко используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 64–74 [1 балл], возраст более 75 [2 балла], диабет, инсульт / ТИА / тромбоэмболия [2 балла], сосудистые заболевания, женский пол). Если пациент мужского пола набирает более 1 балла, а женского пола – более 2 баллов, необходимо назначение антикоагулянтной терапии. Варфарин был основой лечения пероральными антикоагулянтами в течение многих лет, пока не были разработаны прямые пероральные антикоагулянты (НОАК).

Однако данные об использовании варфарина при ХБП ограничены, поскольку в предыдущих исследованиях количественная оценка пациентов с ХБП не проводилась или было включено лишь небольшое их количество [Bansal et al., 2014; Carrero et al., 2014; Molnar et al., 2016; Thongprayoon et al., 2018]. Использование варфарина при терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) особенно противоречиво из-за противоречивых данных. Наконец, из крупных испытаний, поддерживающих использование НОАК, были исключены пациенты с тяжелой ХБП или ТПН. В целом для профилактики тромбоэмболии объединенные руководства Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского колледжа кардиологов (АСС) и Общества сердечного ритма (HRS) рекомендуют варфарин или НОАК с аналогичной силой действия (рекомендация класса I) [Hwang et al., 2014], в то время как Европейское общество кардиологов (ESC) [Jun et al., 2016] и Канадское сердечно-сосудистое общество (ССС) [Dahal et al., 2016] рекомендуют НОАК по сравнению с варфарином. Кроме того, было показано, что пациенты с ХБП особенно подвержены повышенному риску введения НОАК не по назначению, при этом передозировка связана с повышенной смертностью, а недостаточная дозировка связана с увеличением госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В целом исследования варфарина у пациентов с ХБП являются ретроспективными и наблюдательными, но большинство поддерживает его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий и ХБП: было рандомизированное контролируемое испытание, в котором сравнивали дозу скорректированного варфарина с аспирином и фиксированной низкой дозой варфарина. У пациентов с 3 стадией ХБП применение варфарина с корректировкой дозы привело к снижению относительного риска ишемического инсульта и системной эмболии на 76 %. Крупное наблюдательное многоцентровое исследование в Швеции с участием более 24 000 пациентов с ХБП продемонстрировало более низкую частоту сочетания смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта в каждой категории ХБП без повышения риска кровотечений при приеме варфарина. Несколько других небольших исследований показали снижение частоты инсультов при приеме варфарина по сравнению с его неиспользованием [Anantharamyasut et al., 2010; Giugliano et al., 2013].

Метаанализ, включающий 11 когорт пациентов с ХБП и ФП, в общей сложности более 48 000 пациентов, в том числе более 11 000, принимающих варфарин, выявил на 30 % более низкий риск ишемического инсульта и тромбоэмболии среди пациентов с ХБП без конечной стадии, принимающих варфарин [Olesen et al., 2012]. Другой метаанализ обнаружил аналогичные результаты в отношении снижения тромбоэмболических осложнений при ХБП без конечной стадии, но также показал, что НОАК превосходит варфарин [Soliman et al., 2010].

Каждый из четырех основных НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) изучался в больших рандомизированных контролируемых исследованиях, которые включали пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести и продемонстрировали либо не меньшую эффективность, либо превосходство НОАК над варфарином в профилактике инсульта и тромбоэмболии. Пациенты с клиренсом креатинина (CrCl) не менее 25 мл / мин включались в ARISTOTLE, а в остальных – не менее 30 мл / мин в исследовании RE-LY: дабигатран в дозе 110 мг два раза в день не уступал варфарину при профилактике инсульта и системной эмболии с меньшим риском серьезного кровотечения. Дозировка 150 мг × 2 р/д (дозировка, одобренная FDA) несла более низкий риск тромбоэмболии с аналогичным общим кровотечением, но более высокой частотой желудочно-кишечных и опасных для жизни кровотечений [Bonde et al., 2014]. Следует отметить, что были сообщения о случаях повреждения почек, связанного с дабигатраном, и это может вызывать особую озабоченность у пациентов с ХБП [Carrero et al., 2014]. ROCKET-AF сравнил две дозы ривароксабана (20 мг в день для CrCl 50 мл / мин или больше и 15 мг в день для CrCl 30–49 мл / мин) с варфарином. Ривароксабан не уступал варфарину в профилактике инсульта, при этом не наблюдалось выраженных кровотечений. ARISTOTLE сравнил две дозы апиксабана (5 мг два раза в день для большинства пациентов, со снижением до 2,5 мг два раза в день у пациентов с двумя из следующих состояний: возраст ≥ 80, вес ≤ 60 кг, Cr ≥ 1,5 мг / дл) с варфарином. В целом апиксабан превзошел варфарин в профилактике инсульта и эмболии с меньшим риском кровотечения. Доза 2,5 мг × 2 р/д не уступала варфарину, но общее количество пациентов, получавших эту дозу, было не большим [Hylek et al., 2007]. Компания ENGAGE сравнила эдоксабан (высокая доза 60 мг и низкая доза 30 мг) с варфарином. Доза эдоксабана в обеих группах была уменьшена наполовину для CrCl от 30 до 50 мл / мин, веса 60 кг или меньше. Эдоксабан не уступал варфарину по профилактике тромбоэмболий, с более низкими показателями кровотечений и сердечно-сосудистой смерти [Wizemann et al., 2010].

Несколько дальнейших исследований НОАК у пациентов с легкой и умеренной ХБП подтвердили результаты, полученные в клинических испытаниях. Предварительно определенный анализ RE-LY 2014 года показал, что частота инсульта или системной эмболии, обширных кровотечений и смертности от всех причин увеличивалась по мере снижения функции почек. Частота инсульта или системной эмболии была ниже при приеме дабигатрана в дозе 150 мг и аналогична при приеме 110 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином без существенной разницы в подгруппах, определяемых по функции почек. Однако в исследовании были сгруппированы все пациенты с СКФ < 50 мл / мин и не вошли пациенты с СКФ < 30 мл / мин [January et al., 2014]. Другое исследование, сравнивающее пациентов, получавших дабигатран по 110 мг два раза в день с CrCl 50 мл / мин или выше с пациентами с CrCl от 30 до 49 мл / мин, не показало разницы в общих кровотечениях между двумя группами, демонстрируя безопасность низкой дозы с умеренной ХБП в отношении риска кровотечения.

Ривароксабан выводится почками примерно на 33 % и не выводится при гемодиализе [Winkelmayr et al., 2014; Jun et al., 2017]. Было показано, что доза ривароксабана 10 мг дает аналогичные уровни препарата у диализных пациентов, как и доза 20 мг у здоровых добровольцев [Winkelmayr et al., 2014].

Доза 15 мг у диализных пациентов также имеет фармакокинетику и фармакодинамику, схожую с пациентами с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, не находящимися на диализе [Jun et al., 2017]. Эти фармакологические исследования указывают на возможность использования ривароксабана в этой популяции, но он не изучался с точки зрения профилактики инсульта, а одно исследование вызывало опасения по поводу повышенного риска кровотечений и смертности у диализных пациентов, принимающих ривароксабан, по сравнению с варфарином [Keskar et al., 2017]. В том же исследовании было показано, что дабигатран увеличивает риск смерти и кровотечения, а также что он



эффективно удаляется с диализом [Tan et al., 2019]. Как упоминалось ранее, следует также отметить сообщения о случаях повреждения почек, вызванного дабигатраном [Winkelmayr et al., 2014]. Таким образом, дабигатран с меньшей вероятностью будет использоваться у диализных пациентов и может быть безопасным, но необходимо больше данных на уровне пациентов, учитывая опасения по поводу риска кровотечения.

Апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки сравнивали с аспирином у пациентов с ХБП 3 стадии из исследования AVERROES: значительно снижался риск инсульта без увеличения обильных кровотечений. По сравнению с варфарином в анализе ARISTOTLE апиксабан оставался более эффективным и безопасным независимо от функции почек. Фактически снижение относительного риска большого кровотечения было наибольшим у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ)  $\leq 50$  мл / мин. Пациенты с pСКФ  $< 50$  мл / мин были включены в одну группу, а пациенты с pСКФ  $< 30$  мл / мин не были включены. Другой анализ, проведенный ARISTOTLE в 2016 году, также показал, что преимущества апиксабана сохраняются независимо от функции почек. Опять же, пациенты с pСКФ  $< 30$  мл / мин не включались и pСКФ  $< 50$  мл / мин рассматривались как одна группа.

Апиксабан в наименьшей степени выводится почками из всех НОАК (по оценкам, 25 %) [Hylek et al., 2007]. Недавний обзор поддержал его использование у диализных пациентов с уменьшенной дозой 2,5 мг два раза в день [Stang, 2010]. Небольшое фармакологическое исследование, сравнивающее восемь пациентов с ТПН на диализе и восемь пациентов с нормальной функцией почек, показало, что 5 мг апиксабана приводили лишь к небольшому увеличению экспозиции апиксабана при отсутствии гемодиализа (по сравнению с нормальными пациентами) и были минимально удалены при гемодиализе. Это свидетельствует о том, что апиксабан можно применять у пациентов с ТПН на диализе.

Анализ исследования ENGAGE, в котором сравнивали эдоксабан и варфарин, показал, что снижение риска инсульта и системной эмболии с помощью эдоксабана сохранялось во всех группах почечной функции у пациентов с CrCl не менее 30 мл / мин.

Анализ рассматривал CrCl  $< 50$  мл / мин как одну группу.

Кроме того, многочисленные метаанализы продемонстрировали общее превосходство НОАК над варфарином. Метаанализ 2014 года четырех основных НОАК, упомянутых ранее, продемонстрировал, что как класс НОАК превосходит варфарин в профилактике инсульта, особенно при геморрагическом инсульте, со снижением смертности и внутричерепного кровоизлияния, но с увеличением желудочно-кишечного кровотечения. Однако увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений может быть вызвано в первую очередь дабигатраном и ривароксабаном, а не апиксабаном или эдоксабаном [Winkelmayr et al., 2011]. Как упоминалось ранее, другой метаанализ крупных исследований НОАК также продемонстрировал превосходство НОАК над варфарином у пациентов с не последней стадией ХБП в снижении тромбоэмболических осложнений [Soliman et al., 2010]. Мета-анализ пациентов с ХБП средней степени тяжести в основных исследованиях снова показал превосходство НОАК как класса по сравнению с варфарином в целом, при этом дабигатран 150 мг продемонстрировал наибольшую эффективность, а апиксабан и эдоксабан продемонстрировали уменьшение выраженных кровотечений по сравнению с варфарином [Jun et al., 2017].

Таким образом, в крупных клинических испытаниях, а также в метаанализах было показано, что НОАК, по крайней мере, не уступают, если не превосходят варфарин, эти результаты подтверждены в нескольких исследованиях пациентов с легкой и умеренной ХБП.

У пациентов с тяжелой формой ХБП в руководствах отдается предпочтение варфарину или отсутствуют конкретные рекомендации. В рекомендациях АНА / ACC / HRS отмечается, что можно рассмотреть возможность снижения дозировки НОАК, но отсутствует информация о безопасности и эффективности (класс IIb, LOE C), и поэтому варфарин

рекомендуется в качестве антикоагулянта выбора [Hwang et al., 2014]. Руководства CCS рекомендуют варфарин, а не НОАК для пациентов с рСКФ от 15 до 30 мл / мин [Dahal et al., 2016]. В рекомендациях ESC отмечается, что антикоагулянты можно безопасно назначать при умеренной и тяжелой ХБП, но не упоминаются конкретно НОАК [Jun et al., 2016].

Доказательства использования НОАК ограничены, а рекомендации по дозировке основаны на небольших фармакологических исследованиях, в которых отсутствуют точные клинические конечные точки. RE-LY исключил пациентов с CrCl менее 30 мл / мин; тем не менее рекомендации по назначению разрешают дозировку дабигатрана 75 мг два раза в день для пациентов с CrCl от 15 до 30 мл / мин [Bonde et al., 2014] на основании фармакологического моделирования, показывающего, что 75 мг × 2р/д у пациентов с CrCl от 15 до 30 мл / мин достигли таких же уровней в плазме, как 150 мг. В ROCKET-AF пациенты с CrCl от 15 до 30 мл / мин не изучались, но FDA указывает, что на основании фармакодинамического исследования ожидается, что ривароксабан в дозе 15 мг в день будет давать такие же эффекты, как и 20 мг в день, у пациентов с нормальной функцией почек [Tan et al., 2019]. Апиксабан 2,5 мг два раза в день рекомендуется, если пациенты имеют два из следующих состояний (возраст не менее 80 лет, масса тела не менее 60 кг или креатинин сыворотки не менее 1,5 мг / дл), но пациенты с CrCl меньше 25 мл / мин в ARISTOTLE не исследовались [Hylek et al., 2007].

Таким образом, данные по варфарину и НОАК при тяжелой ХБП ограничены.

Однако исследования варфарина подтверждают его использование, в то время как исследования НОАК ограничиваются фармакологическим моделированием, не имеющим клинических конечных точек.

ФП – наиболее частая аритмия у пациентов с ХБП. У многих пациентов ФП и ХБП совпадают, поскольку эти состояния имеют общую патофизиологию и ряд схожих факторов риска. Пожилые люди связаны с повышенным риском тромбоэмболии и кровотечений; поэтому пожилые люди включаются в оценку CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и оценку HAS-BLED. Более того, пожилые пациенты с ХБП могут легко прекратить прием антикоагулянтов из соображений безопасности. Профили польза-риск антикоагулянтной терапии остаются неясными у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

В общей популяции профилактика тромбоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью пероральной антикоагулянтной терапии (ААТ) следует строгим рекомендациям.

Без сомнения, существенные данные крупномасштабных рандомизированных исследований подтверждают мнение о том, что почти все пациенты с  $\geq 1$  фактором риска церебрального инсульта или системной эмболизации (определяемые, как балл CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  у мужчин и  $\geq 2$  у женщин) должны получать ААТ, поскольку польза от профилактики инсульта явно превышает риск кровотечения в общей популяции.

Напротив, профилактика инсульта и системной эмболии является более сложной задачей и значительно менее обоснована у пациентов с запущенной хронической болезнью почек (ХБП), особенно когда они достигают терминальной стадии почечной недостаточности. Ни одно рандомизированное контролируемое исследование с достаточной мощностью не анализировало эффективность (т. е. предотвращение тромбоэмболических осложнений) и безопасность (т. е. отсутствие серьезных кровотечений) антагонистов витамина К (VKA) или пероральных антикоагулянтов, не относящихся к VKA (НОАК), при поздних стадиях ХБП (например, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл / мин на 1,73 м<sup>2</sup> или на диализе). Что касается менее запущенной ХБП, ретроспективный анализ подгрупп из одного рандомизированного контролируемого исследования выявил гораздо меньше инсультов у пациентов с ХБП стадии G3a / G3b, получавших варфарин в скорректированной дозе, чем у пациентов, получавших низкие дозы варфарина в сочетании с аспирином [Benjamin et al., 2018].



Такой недостаток доказательств заслуживает внимания, потому что ФП с большей вероятностью разовьется у пациентов с запущенной ХБП, а пациенты с ХБП с ФП испытывают тромбоэмболические осложнения чаще, чем пациенты с ФП с сохранной функцией почек [Soliman et al., 2010].

Таким образом, теоретически пациенты с ФП и ХБП должны больше получать пользу от ААТ с точки зрения профилактики риска, чем пациенты с ФП с сохранной функцией почек. К сожалению, риск побочных эффектов антикоагулянтной терапии также увеличивается у пациентов с ХБП, которые особенно подвержены более высокому риску возникновения кровотечений, включая внутримозговое кровоизлияние. Сложность этого вопроса также увеличивается, потому что считается, что традиционный ААТ с АВК способствует распространению и ускорению кальцификации сосудов (состояние, широко распространенное при ХБП и предположительно связанное с неблагоприятными сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессированием ХБП) [Goldstein et al., 2012].

По сравнению с неантикоагулянтной терапией, антикоагулянтная терапия имела сопоставимый риск ишемического инсульта / ТИА у пожилых пациентов с ФП и ХБП независимо от диализа. У пожилых пациентов с ФП и ХБП возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Кроме того, риск тромбоэмболии увеличивается с прогрессированием ухудшения функции почек. Наиболее частым антикоагулянтом, который использовался у большинства пациентов, был варфарин. Как важный ингибитор эндогенной кальцификации, синтез матричного белка Gla зависит от витамина К, таким образом, варфарин может способствовать кальцификации сосудов за счет карбоксилирования матричного белка GLA. Кроме того, пациенты старшего возраста с ХБП обычно имеют наибольшее время кальцификации сосудов, что может привести к более высокой частоте ишемического инсульта или лакунарных инфарктов.

Влияние варфарина на атеросклероз может свести на нет преимущества антикоагуляции у пожилых пациентов с ФП и ХБП. Лакунарные инфаркты имеют лучший клинический прогноз и могут объяснять наблюдаемую более низкую смертность от всех причин у пациентов, которым назначают антикоагулянты [Winkelmayr et al., 2011].

Исследования показывают, что антикоагулянтная терапия увеличивает риск кровотечения у пациентов с ФП на диализе, но не у пациентов без диализа. У пациентов с ХБП риск кровотечения возрастает с прогрессированием ухудшения функции почек [Molnar et al., 2016; Jun et al., 2017].

Факторами риска кровотечений являются как нарушение функции почек, так и пожилой возраст пациентов [Lancet, 2017]. Пожилые пациенты с ХБП подвержены кровотечениям, особенно пациенты, находящиеся на диализе. Ряд факторов может увеличить риск кровотечения у пациентов с ХБП, включая повышенный уровень простагландина I<sub>2</sub> в сосудах, хроническое воспаление, аномальная адгезия тромбоцитов и агрегация [Keskar et al., 2017; Tan et al., 2019].

Более того, считается, что присутствие уремических токсинов увеличивает риск кровотечений у диализных пациентов. Кроме того, пожилые пациенты на диализе нуждаются в рутинной терапии антикоагулянтами во время диализа, что может увеличить риск кровотечения. Эти факторы могут объяснить, что использование антикоагулянтов было связано не с более низким риском ишемического инсульта/ТИА у диализных пациентов, а с повышенным риском кровотечения.

## Выводы

Комбинация ФП и ХБП создает терапевтическую дилемму, учитывая повышенный риск как тромбоэмболии, так и кровотечения. С введением НОАК возможности лечения расширились, и их можно выбирать в зависимости от степени ХБП. Для лечения ХБП легкой и средней степени тяжести можно использовать варфарин и НОАК, причем НОАК

демонстрируют лучшую эффективность и безопасность. Ограниченные данные показали, что варфарин эффективен при тяжелой ХБП. Существуют утвержденные FDA сокращения доз для НОАК, основанные на фармакологических исследованиях, но им не хватает клинических данных о пациентах. У пациентов с ТПН и диализом преобладающие данные указывают на отсутствие пользы от варфарина с повышенным риском кровотечения.

Данные о НОАК ограничены, но недавние ретроспективные исследования апиксабана подтверждают его безопасность и эффективность. Для решения вопросов, касающихся эффективности и безопасности варфарина и апиксабана, необходимы дальнейшие исследования для пациентов с ТПН и диализом в форме хорошо спланированных проспективных контролируемых исследований.

У пожилых пациентов без диализа, по сравнению с неантикоагулянтами, антикоагулянты снижали риск смерти от всех причин, но имели сопоставимые риски ишемического инсульта / транзиторной ишемической атаки и кровотечения. У пожилых пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с неантикоагулянтами антикоагулянты повышали риск кровотечения, но имели аналогичные риски ишемического инсульта / ТИА и смерти. По сравнению с неантикоагулянтной терапией антикоагулянтная терапия связана со снижением риска смерти у пожилых пациентов с ФП без диализа, но с повышенным риском кровотечения у пожилых пациентов, находящихся на диализе.

Авторы равнозначно внесли свой вклад в разработку концепции статьи, в сбор, анализ и интерпретацию данных, в обоснование и написание рукописи; в окончательное утверждение для публикации рукописи. Оба автора ответственны за все аспекты работы.

### References

1. Ananthapanyasut W., Napan S., Rudolph E.H., Harindhanavudhi T., Ayash H., Guglielmi K.E., Lerma E.V. 2010. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 5: 173–181.
2. Awesat J., Sagy I., Haviv Y.S., Rabonovich A., Jotkowitz A., Shleyfer E., Barsky L. 2018. Dabigatran induced nephropathy and its successful treatment with idarucizumab-case report and literature review. *Thromb Res*; 169: 120–122. 10.1016/j.thromres.2018.07.019.
3. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y., Ordonez J.D., Go A.S. 2014. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J. Am. Heart. Assoc*; 3: 001303.
4. Bansal N., Xie D., Tao K., Chen J., Deo R., Horwitz E., Hsu C.Y., Kallem R.K., Keane M.G., Lora C.M., Raj D., Soliman E.Z., Strauss L., Wolf M., Go A.S., CRIC Study. 2016. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*; 11: 1189–1196.
5. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., de Ferranti S.D., Ferguson J.F., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Lutsey P.L., Mackey J.S., Matchar D.B., Matsushita K., Mussolino M.E., Nasir K., O'Flaherty M., Palaniappan L.P., Pandey A., Pandey D.K., Reeves M.J., Ritchey M.D., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sampson U.K.A., Satou G.M., Shah S.H., Spartano N.L., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. 2018. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*; 137 (12): e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
6. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., Hansen P.R., Lamberts M., Hommel K., Hansen M.L., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Olesen J.B. 2014. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 64: 2471–2482.
7. Carrero J.J., Evans M., Szummer K., Spaak J., Lindhagen L., Edfors R., Stenvinkel P., Jacobson S.H., Jernberg T. 2014. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*.; 311 (9): 919–928. 10.1001/jama.2014.1334.



8. Carrero J.J., Evans M., Szummer K., Spaak J., Lindhagen L., Edfors R., Stenvinkel P., Jacobson S.H., Jernberg T. 2015. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*; 311: 919–928.
9. Dahal K., Kunwar S., Rijal J., Schulman P., Lee J. 2016. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest.*; 149 (4): 951–959. 10.1378/chest.15-1719.
10. GBD 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (Lond, Engl)* 2017; 390: 121–159.
11. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.I., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L.T., Patel S.P., Patel I., Hanyok J.J., Mercuri M., Antman E.M. 2013; ENGAGE AF TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*; 369 (22): 2093–2104. 10.1056/NEJMoa1310907.
12. Goldstein B.A., Arce C.M., Hlatky M.A., Turakhia M., Setoguchi S., Winkelmayr W.C. 2012. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation*; 126: 2293301.
13. Hwang H.S., Park M.W., Yoon H.E., Chang Y.K., Yang C.W., Kim S.Y., Cho J.S., Kim C.J., Park G.M., Park C.S., Choi Y.S., Koh Y.S., Lee J.M., Shin D.I., Seo S.M., Jeon D.S., Moon K.W., Yoo K.D., Kim H.Y., Kim D.B., Park H.J., Kim P.J., Chang K., Chung W.S., Seung K.B., Jeong M.H., Her S.H., Ahn Y. 2014. Clinical significance of chronic kidney disease and atrial fibrillation on morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Nephrol.*; 40: 34552.
14. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., Henault L.E., Regan S. 2017. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*; 115: 2689–2696.
15. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. 2014. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 64 (21): e1-e76. 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
16. Jun M., James M.T., Ma Z., Zhang J., Tonelli M., McAlister F.A., Manns B.J., Ravani P., Quinn R.R., Wiebe N., Percovic V., Wilton S.B., Winkelmayr W.C., Hemmelgarn B.R. 2017. Alberta Kidney Disease Network. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am. J. Kidney Dis.*; 69 (6): 734–743. 10.1053/j.ajkd.2016.10.018.
17. Jun M., James M.T., Ma Z., Zhang J., Tonelli M., McAlister F.A., Manns B.J., Ravani P., Quinn R.R., Wiebe N., Percovic V., Wilton S.B., Winkelmayr W.C., Hemmelgarn B.R. 2017. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am. J. Kidney Dis.*; 69: 734–743.
18. Keskar V., McArthur E., Wald R., Harel Z., Zimmerman D., Molnar A.O., Garg A.X., Lam N.N., McCallum M.K., Bota S.E., Per J.L., Sood M.M. 2017. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int.*; 91 (4): 928–936. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.017.
19. Kumar S., de Lusignan S., McGovern A., Correa A., Hriskova M., Gatenby P., Jones S., Goldsmith D., Camm A.J. 2018. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ (Clin. Res. Ed.)*; 360: k342. doi: 10.1136/bmj.k342.
20. Molnar A.O., Bota S.E., Garg A.X., Harel Z., Lam N., McArthur E., Nesrallah G., Perl J., Sood M.M. 2016. The risk of major hemorrhage with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 27: 282532.
21. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., Lindhardsen J., Gislason G.H., Torp-Redersen C. 2012. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl. J. Med.*; 367: 625–635.
22. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M., Ojo A., Teal V.L., Jensvold N.G., Robinson N.L., Dries D.L., Bazzano L., Mohler E.R., Wright J.T., Feldman H.I. Chronic

Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. 2010. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart. J.*; 159: 11027.

23. Stang A. 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 25 (9): 603–5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.

24. Tan J., Bae S., Segal J.B., Zhu J., Alexander G.C., Adams-DeMarco M.M. 2019. Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation. *Nephrology (Carlton, Vic)*; 24 (2): 234–244. doi: 10.1111/nep.13207.

25. Thongprayoon C., Chokesuwattanaskul R., Bathini T., Khoury N.J., Sharma K., Ungprasert P., Prasitlumkum N., Aeddula N.R., Watthanasuntorn K., Salim S.A., Kaewput W., Koller F.L., Cheungpasitporn W. 2018. Epidemiology and prognostic importance of atrial fibrillation in kidney transplant recipients: a meta-analysis. *J. Clin. Med.*; 7.

26. Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.-J., Clase C.M., Deo R., Herzog C.A., Kasner S.E., Passman R.S., Pecoits-Filho R., Reinecke H., Shroff G.R., Zareba W., Cheung M., Wheeler D.C., Winkelmayr W.C., Wanner C. Conference Participants. 2018. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur. Heart. J.*; 39: 231425.

27. Winkelmayr W.C., Liu J., Setoguchi S., Choudhry N.K. 2011. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 6: 26628. doi: 10.2215/CJN.04550511.

28. Wizemann V., Tong L., Satayathum S., Disney A., Akiba T., Fissell R.B., Kerr P.G., Young E.W., Robinson B.M. 2010. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.*; 77: 1098–1106.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Панина Юлия Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Медицинского института ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

**Вишнеvский Валерий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Медицинского института ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Yulia N. Panina**, Candidate of medical sciences, of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

**Valerii I. Vishnevskij**, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia



УДК 616.12-008.331.1  
DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-296-304

## **Клинико-фармакоэкономическая эффективность фабомотизола в лечении артериальной гипертензии с метеочувствительностью**

**Кильдебекова Р.Н., Вардикян А.Г., Биккинина Г.М., Кайбышев В.Т.,  
Саяхов Р.Ф., Федотов А.Л.**

Башкирский государственный медицинский университет,  
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98  
E-mail: Asya-vardikyan@mail.ru

**Аннотация.** Для оценки клинико-фармакоэкономической эффективности препарата фабомотизол в комплексной терапии больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью отобраны больные АГ с метеочувствительностью трудоспособного возраста, IA подгруппа (n = 51) – больные АГ с метеочувствительностью, которые принимали гипотензивную терапию согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО, 2019) и дополнительно принимали анксиолитик-фабомотизол 50 мг в сутки за 3 дня до изменения погодных условий, IB подгруппа (n = 51) – метеочувствительные и II группа (n = 96) – не метеочувствительные, получали лечение согласно протокола лечения. За период наблюдения количество дополнительных визитов к врачу больных АГ с метеочувствительностью в IA подгруппе снизилось на 64,6 % (p = 0,001), в IB подгруппе – на 27,2 % (p = 0,22) и во II группе – на 44,6 % (p = 0,015); количество вызовов скорой медицинской помощи на 25,5 % (p = 0,033), на 7,8 % (p = 0,34) и на 15,6 % (p = 0,044) соответственно, целевые уровни САД/ДАД были достигнуты у 72,7 % / 68,6 %; у 45,1 % / 1,8 % и у 64,1 % / 69,5 % соответственно. Результаты расчета затраты – эффективность (CER) при дополнительном применении фабомотизола у больных АГ являются экономически обоснованными и показывают позитивную динамику клинических данных с достижением целевого уровня АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метеочувствительность, фабомотизол, фармакоэкономическая эффективность.

**Для цитирования:** Кильдебекова Р.Н., Вардикян А.Г., Биккинина Г.М., Кайбышев В.Т., Саяхов Р.Ф., Федотов А.Л. 2021. Клинико-фармакоэкономическая эффективность фабомотизола в лечении артериальной гипертензии с метеочувствительностью. Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 296–304. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-296-304.

---

## **Clinical and pharmacoeconomical effectiveness of fabomotizol in the treatment of arterial hypertension with meteosensitivity**

**Raushania N. Kildebekova, Asya G. Vardikyan, Guzel M. Bikkinina, Vadim T. Kaybishev,  
Rustam F. Sayachov, Alexey L. Fedotov**

Bashkir State Medical University,  
96/98 Pushkin St., Ufa, 450008, Russia  
E-mail: Asya-vardikyan@mail.ru

**Abstract.** To study the clinical and pharmacoeconomical effectiveness of the drug fabomotizol in the complex therapy of patients with arterial hypertension with meteosensitivity, the study involved patients with hypertension with meteosensitivity of working age, subgroup IA (n = 51) – patients with hypertension with meteosensitivity who took hypotensive therapy according to the clinical recommendations of the Russian Society of Cardiology (RKO, 2019) and additionally took anxiolytic

50 mg per day 3 days before the change in weather conditions, Subgroup IB (n = 51) – weather-sensitive and group II (n = 96) – non-weather-sensitive, were treated according to the treatment protocol. During the follow-up period, the number of additional visits to the doctor of AH patients with meteosensitivity in the IA subgroup decreased by 64.6 % (p = 0.001), in the IB subgroup – by 27,2 % (p = 0.22) and in the II group-by 44,6 % (p = 0,015); the number of emergency calls by 25,5 % (p = 0.033), by 7.8 % (p = 0.34) and by 15,6 % (p = 0.044), respectively, the target levels of SAD/DAD were achieved in 72,7 % / 68.6 %; 45,1 % / 1,8 % and 64,1 % / 69.5 %, respectively. The results of the cost – effectiveness (CER) calculation with the additional use of fabomotizol in patients with hypertension are economically justified and show a positive dynamics of clinical data with the achievement of the target blood pressure level.

**Keywords:** arterial hypertension, meteosensitivity, fabomotizol, pharmaco-economical efficiency.

**For citation:** Kildebekova R.N., Vardikyan A.G., Bikkinina G.M., Kaybishev V.T., Sayachov R.F., Fedotov A.L. 2021 Clinical and pharmaco-economical effectiveness of fabomotizol in the treatment of arterial hypertension with meteosensitivity. Challenges in Modern Medicine. 44 (3): 296–304 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-296-304.

---

---

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из распространенных неинфекционных заболеваний, которая ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, влияя на качество и продолжительность жизни [Williams et al., 2018; Драпкина, Елиашевич, 2016].

В настоящее время большое внимание уделяется причинам, препятствующим достижению конечной цели гипотензивной терапии, одной из которых является метеочувствительность. Больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще реагируют на изменения погодных условий. У женщин в 2 раза чаще отмечается повышенная метеочувствительность, чем у мужчин [Смирнов и др., 2018; Azcárate, Mendoza, 2017].

Анализ экономических затрат при лечении АГ может применяться для оценки эффективности расходования ресурсов системы здравоохранения и обоснованием инвестиций в профилактику и лечение для эффективного снижения заболеваний за счет сокращения ущерба в экономике [Mozaffarian et al., 2016]. Формулярная система здравоохранения России предполагает эффективно-затратное использование медикаментозных препаратов. Минимизация расходования материальных средств в условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения у больных АГ с метеочувствительностью является актуальной проблемой кардиологии.

**Цель исследования:** оценить клиничко-фармакоэкономическую эффективность фабомотизола в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с метеочувствительностью.

## Объекты и методы исследования

В исследовании участвовали 198 больных АГ II стадии, 2 степени, трудоспособного возраста (мужчин 61 (30,8 %), женщин 137 (69,2 %)), из них 102 (51,5 %) – метеочувствительные, 96 (48,5 %) – не метеочувствительные. Исследование проводилось на базе ГБУЗ РБ поликлиники № 46 г. Уфа за период 2019–2020 гг. и анализировались данные исходно и через 1 год, лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Индивидуальное информированное согласие получено от каждого больного на использование материалов обследования в научных исследованиях.

Метеочувствительность у больных АГ устанавливали по данным анамнеза и метеопатического индекса В. de Rudder [Григорьев, Поважная, 2018]. Учитывали данные ат-



мосферного давления, магнитных бурь, температуры воздуха г. Уфы за обследуемый период, которые получали с сервера сайта «Башгидрометцентр» ([www.meteorb.ru](http://www.meteorb.ru)).

Для определения клинической эффективности проводимого лечения с применением фабомотизола больные АГ с метеочувствительностью были разделены на 2 подгруппы методом «конвертов»: IA подгруппа ( $n = 51$ ) – основная, получала гипотензивную терапию: лизиноприл (Диротон) 10 мг и индапамид (Арифон) 2,5 мг 1 раз в сутки, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО, 2019) [Чазова, Жернакова, 2019] и дополнительно фабомотизол (Афобазол) – селективный небензодиазепиновый анксиолитик 50 мг в сутки за 3 дня до изменения погодных условий [Разумова и др., 2014], IB подгруппа сравнения ( $n = 51$ ) – больные АГ с метеочувствительностью и II группа ( $n = 96$ ) – больные АГ без метеочувствительности получали антигипертензивную терапию (лизиноприл, индапамид). Информацию о приеме фабомотизола больные АГ с метеочувствительностью получали от лечащего врача через общую группу WhatsApp.

Фармакоэкономический анализ проводили по методике «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis), который позволяет выявить соотношение количества суммы затраченных на использование лекарственных средств к эффекту. Данные рассчитывали по формуле  $CER = DC/Ef$ , где CER – «затраты – эффективность»; DC – прямые затраты на фармакотерапию; Ef – эффективность фармакотерапии. В качестве единицы эффективности учитывали процент лиц, которые достигли целевые значения САД. Коэффициент «затраты – эффективность» CER (cost-effectiveness ratio) использовали с целью сравнения разных схем терапии, характеризующих уровень затрат, отнесенных к единице эффективности [Решетько и др., 2015].

Критериями оценки эффективности фармакотерапии были: частота вызовов скорой медицинской помощи по поводу гипертонического криза, частота визитов к врачу, достижение целевого уровня АД и в качестве затрат – стоимость лекарственных средств. При оценке стоимости препаратов применяли прием единого временного среза, все цены учитывались по состоянию на 01.03.2020 г. с ресурса <http://www.pharmindex.ru>. Для каждой сформированной нами группы/подгруппы рассчитывали среднюю стоимость 12-месячного курса гипотензивной терапии с учетом частоты визитов к врачу и вызова скорой медицинской помощи. Данные исследования анализировали по исходному уровню и через год.

При оценке результатов затрат, ассоциированных с визитами к врачу, рассматривали стоимость консультации врача-кардиолога, который составляет 1 021,01 руб. в соответствии тарифам Российского кардиологического научно-производственного комплекса, вызов скорой медицинской помощи – 2 996,50 руб.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft inc., США), для сравнения двух зависимых выборок по количественному признаку использовали расчет Вилкоксона, сравнение совокупностей по количественным признакам вычислили при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ эффективности проводимой фармакотерапии у больных АГ с метеочувствительностью показал позитивную динамику, в IA подгруппе целевые уровни АД были достигнуты у 37 (72,5 %), в IB подгруппе у 23 (45,1 %) и во II группе у 62 (64,6 %) лиц. Изучение стоимости лекарственных средств, побочные действия, частота вызовов скорой медицинской помощи были обоснованием для проведения фармакоэкономического анализа.

Изучение частоты побочных действий антигипертензивной терапии выявило появление сухого кашля на прием лизиноприла в IA подгруппе у 2 (3,9 %), в IB подгруппы у 1 (1,9 %) и во II группе у 2 (2,08 %) больных АГ, полученные результаты сопоставимы с литературными данными [Вдовиченко и др., 2018; Tsai et al., 2017; Turner, Kodali, 2020].

Таблица 1  
Table 1

Динамика клинической картины больных АГ с метеочувствительностью  
Dynamics of the clinical picture of AH patients with meteosensitivity

Варианты ответов	I группа (n = 102) больные АГ с метеочувствительностью		II группа (n = 96) больные АГ без метеочувствительности
	IA подгруппа (n = 51)	IB подгруппа (n = 51)	
«Улучшение»	39 (77,1 %)*#	25(49,2 %)	64(66,5 %)
«Не изменилось»	5(9,8 %)*#	12(23,5 %)	13(13,6 %)
«Затрудняюсь ответить»	7(13,1 %)*#	14(27,3 %)	19(19,9 %)
«Ухудшение»	–	–	–

Примечание: \* при  $p < 0,05$  – в сравнении с IB подгруппой, # при  $p < 0,05$  – в сравнении с больными II группы.

При оценке экономических затрат на лекарственные средства у больных АГ II стадии, 2 степени (табл. 2) использовали средние суточные дозы препаратов согласно рекомендациям РКО (2019).

Таблица 2  
Table 2

Стоимость использованных препаратов для больных АГ  
The cost of used drugs for patients with hypertension

Международное непатентованное название (МНН)	Доза препаратов	Цена за упаковку, руб.	Израсходовано за период 2019–2020 г. на одного пациента	Общая стоимость на одного пациента, руб.
Таб. лизиноприл	10 мг № 28	303,21 ± 14,8	13 уп.	3941,73 ± 193,2
Таб. индапамид	2,5мг№ 30	72,73 ± 3,57	12 уп.	872,76 ± 42,8
Таб. фабомотизол	10 мг № 60	395,41 ± 19,4	3 уп.	1186,23 ± 58,1

Одним из компонентов в проведенном расчете по лечению больных АГ являются прямые затраты – нелекарственные средства: затраты на визиты к врачу-кардиологу и число вызовов скорой медицинской помощи, связанные с повышением АД. По результатам анализа за период наблюдения количество дополнительных визитов к врачу больных АГ с метеочувствительностью в IA подгруппе снизилось на 64,6 % ( $p = 0,001$ ), в IB подгруппе – на 27,2 % ( $p = 0,22$ ) и во II подгруппе – на 44,6 % ( $p = 0,015$ ) в сравнении с данными по лечению; количество вызовов скорой медицинской помощи – на 25,5 % ( $p = 0,033$ ), на 7,8 % ( $p = 0,334$ ) и на 15,6 % ( $p = 0,044$ ) соответственно, целевые уровни САД/ДАД были достигнуты у 37 (72,7 %) и 35 (68,6 %); у 23 (45,1 %) и 26 (51,8 %); у 62 (64,1 %) и 67 (69,5 %) соответственно (табл. 3). Как видно из представленных данных, более выраженная позитивная динамика отмечалась у больных АГ I подгруппы, которые дополнительно получали фабомотизол.

Прямые лекарственные расходы – визит к врачу-кардиологу – исходно у больных АГ с метеочувствительностью в IA подгруппе составили 98 016,96 ± 4 900,9 руб., в IB подгруппе – 82 701,81 ± 4 135 руб. и II группе – 75 554,74 + 3 777,7 руб.; вызовы скорой медицинской помощи в IA подгруппе – 62 926,5 ± 3 146,3 руб. (n = 51), в IB подгруппе – 68 919,5 ± 3 445 руб. (n = 51) и во II группе – 80 905,5 ± 4 045,2 руб. (n = 96), анализ проведенного исследования свидетельствует о более высоких экономических затратах у больных АГ с метеочувствительностью.



Таблица 3  
Table 3

Динамика фармакоэкономической эффективности у больных АГ  
Dynamics of pharmacoeconomical efficiency in patients with hypertension

Критерии	I группа (n = 102) Больные АГ с метеочувствительностью				II группа (n = 96) Больные АГ без метеочувствительности	
	IA подгруппа (n = 51)		IB подгруппа (n = 51)		До исследования	После исследования
	До исследования	После исследования	До исследования	После исследования		
Число визитов к врачу	96 ± 4,7	34 ± 1,67	81 ± 3,9	59 ± 2,9	74 ± 3,6	41 ± 2,01
Количество вызовов скорой медицинской помощи	21 (41,2 %)	8(15,7 %)	23(45,1 %)	16(31,4 %)	27 (28,1 %)	13(17,7 %)

В результате проведенного лечения у больных АГ с метеочувствительностью II стадии, 2 степени сумма расходов в связи с визитом к врачу-кардиологу через год в IA подгруппе снизилась на 64,6 % ( $p = 0,0001$ ) и составила 63 302,96 руб., в IB подгруппе – на 27,2 % ( $p = 0,0003$ ) – 22 462,22 руб. и во II группе – на 44,6 % ( $p = 0,001$ ) – 33 693,33 руб.; сумма расходов в связи с вызовом скорой медицинской помощи уменьшилась на 61,9 % ( $p = 0,00001$ ) – 38 954,5 руб.; на 27,3 % ( $p = 0,0003$ ) – 20 975,5 руб. и на 37,04 % ( $p = 0,0001$ ) – 29 965 руб. соответственно.

Анализ затраты – эффективность у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями дает возможность сопоставить затраты на медицинские технологии, которые отличаются по эффективности и к которым неприменим анализ минимизации расходов. Важным показателем эффективности фармакотерапии является процент больных АГ, у которых были достигнуты целевые значения АД, и большее число лиц отмечалось в IA подгруппе – 72,7 %, которые на фоне гипотензивной терапии дополнительно принимали фибомотизол.

Для оценки клинико-экономической эффективности у больных АГ основным показателем был достигнутый уровень САД. Выбор в качестве единицы эффективности процента больных, достигшие целевые значения САД, является обоснованным, так как повышенный уровень САД – главный предиктор, определяющий вероятность развития осложнений при АГ. Результаты расчета показателя CER, приведенные в таблице 4, указывают – чем ниже коэффициент CER, тем меньше затраты на единицу эффективности и является более экономически благоприятной схемой лечения.

Таблица 4  
Table 4

Показатель затрат-эффективности у больных АГ с метеочувствительностью  
Cost-effectiveness indicator in patients with hypertension with weather sensitivity

Критерий	IA подгруппа (n = 51)	IB подгруппа (n = 51)	II группа (n = 96)
Суммарные затраты, руб.	19 963,76 руб.	19 172,94 руб.	36 090,24 руб.
Количество пациентов с достигнутым целевым уровнем САД, %	37(72,7 %)	23(45,1 %)	62(64,1 %)
CER, руб.	539,56±26,4	833,6±40,9	582,12±28,5

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что дополнительное применение фабомотизола в комплексной терапии для лечения больных АГ с метеочувствительностью снижают АД до целевого уровня, частоту повторных визитов к врачу, вызова скорой медицинской помощи и уменьшают фармакоэкономические затраты.

В работе Чумакова Е.А. с соавторами (2014) было показано, что при использовании фабомотизола у больных АГ в дополнении к основной гипотензивной терапии, в суточной дозе 30 мг в течение четырёх недель и повторных курсах через каждые два месяца, были достигнуты целевые уровни, но не указано число лиц, у которых достигнуты целевые уровни АД [Чумакова и др., 2014]. В нашей работе применялся фабомотизол коротким курсом перед изменением погодных условий в максимальной терапевтической дозе, результаты исследования свидетельствуют о более выраженном позитивном эффекте.

Авторы Свищенко Е.П., Гулкевич О.В. (2014) также применяли фабомотизол в качестве дополнительного препарата к основной терапии в суточной дозе 30 мг, данные исследования указывают, что достоверной динамики средних уровней АД не выявлено, но отмечают позитивный результат при индивидуальном анализе вариабельности АД [Свищенко, Гулкевич, 2014].

При анализе литературных данных мы не встретили работ, где фабомотизол применялся для больных АГ с метеочувствительностью, в отличие от вышеуказанных работ, предложенная нами методика дополнительного применения фабомотизола в комплексной терапии у больных АГ с метеочувствительностью применялась однократно в суточной дозе 50 мг за 3 дня до изменения погодных факторов, где отражается более выраженная эффективность.

### Заключение

На сегодняшний день существует огромное количество гипотензивных препаратов, несмотря на это лечение артериальной гипертензии остается сложной задачей. Выбор гипотензивных препаратов часто усложняет работу врача на амбулаторном этапе, лекарственные средства с низкой стоимостью не всегда отвечают мировым стандартам, а дорогостоящие препараты могут не иметь клинических преимуществ. В связи с этим использование фармакоэкономического анализа способствует более рациональному перераспределению ресурсов, учитывая клиническую эффективность и экономические затраты.

### Выводы

1. Результаты исследования показали, что у больных АГ с метеочувствительностью затраты на визиты к врачу-кардиологу, вызовы скорой медицинской помощи значительно выше в сравнении с больными АГ без метеочувствительности.

2. Применение фабомотизола в комплексном лечении больных АГ с метеочувствительностью является экономически обоснованным, за период исследования стоимость частоты визитов к врачу снизилась на 64,6 % ( $p = 0,001$ ), частота вызовов скорой медицинской помощи – на 25,5 % ( $p = 0,033$ ), достижение целевого уровня САД/ДАД – у 37 (72,7 %) и 35 (68,6 %) исследованных.

3. Дополнительное применение фабомотизола в комплексе с гипотензивной терапией переносится удовлетворительно, за период наблюдения клинически значимые побочные эффекты и нежелательные взаимодействия не выявлены.

### Список литературы

1. Вдовиченко В.П., Гончарук В.В, Коршак Т.А, Бронская Г.М. 2018. Ингибиторы АПФ: единство в многообразии. Медицинские новости. 1: 73–76.



2. Григорьев К.И., Поважная Е.Л. 2018. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 63 (3): 84–90. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90.
3. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. 2016. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 6 (134): 73–79. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
4. Разумова Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. 2014. К фармакологии Афобазола. *Фундаментальные исследования*. 7 (4): 848–855.
5. Решетько О.В., Луцевич К.А. 2015. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 4: 54–57.
6. Свищенко Е.П., Гулкевич О.В. 2014. Опыт применения препарата Афобазол у пациентов с гипертонической болезнью и паническими атаками. *Психиатрия. Психические расстройства в общей медицине*. 01: 56–60.
7. Смирнов М.Д., Барина И.В., Бланкова З.Н., Агеева Н.В., Мухина А.А., Бородулина И.В., Марфина Т.В., Бадалов Н.Г., Агеева Ф.Т. 2018. Метеочувствительность у больных артериальной гипертонией: проявления и предикторы. *Кардиологический вестник*. 13 (4): 23–29. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181304123.
8. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. 2019. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 16 (1): 6–31.
9. Чумакова Е.А., Гапонова Н.И., Березина Т.Н. 2014. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал*. 2 (106): 89–95. doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-8.
10. Azcárate T., Mendoza B. 2017. Influence of geomagnetic activity and atmospheric pressure in hypertensive adults. *Int. J. Biometeorol*. 61 (9): 1585–1592.
11. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., de Rerranti S., Despres J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jimenez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohier E.R. 3<sup>rd</sup>, Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. 2016. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 133 (4): 38–360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350.
12. Tsai T., Kroehl M.E., Smith S.M., Thompson A.M., Dai I.Y., Trinkley K.E. 2017. Efficacy and safety of twice- vs once-daily dosing of lisinopril for hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 19 (9): 868–873.
13. Turner J.M., Kodali R. 2020. Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension? *Curr. Cardiol. Rep.* 22 (9): 95.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J. Hypertens.*]. 36 (10): 1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.

## References

1. Vdovichenko V.P., Goncharuk V.V., Korshak T.A., Bronskaya G.M. 2018. Inhibitory` APF: edinstvo v mnogoobrazii [ACE inhibitors: unity in diversity]. *Medicinskie novosti*. 1: 73–76.
2. Grigor`ev K.I., Povazhnaya E.L. 2018. Problema pov`shennoj meteochuvstvitel`nosti u detej i podrostkov [The problem of increased meteosensitivity in children and adolescents]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 63 (3): 84–90 doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90.

3. Drapkina O.M., Eliashevich S.O. Shepel R.N. 2016. Ozhirenie kak faktor riska khronicheskix neinfekcionny`x zabolevanij [Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 6 (134): 73–79. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
4. Razumova F.G., Kamilov F.X., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. 2014. K farmakologii Afobazola [To pharmacology of afobazole]. *Fundamental`ny`e issledovaniya*. 7 (4): 848–855.
5. Reshet`ko O.V., Lucevich K.A. 2015. Farmakoe`konomika kak instrument klinicheskoy farmakologii dlya optimizacii farmakoterapii [Pharmacoeconomics as an instrument of clinical pharmacology for optimization of pharmacotherapy (review)]. *Vedomosti nauchnogo centra e`kspertizy` sredstv medicinskogo primeneniya*. 4: 54–57.
6. Svishhenko E.P., Gulkevich O.V. 2014. Opy`t primeneniya preparata Afobazol u pacientov s gipertonicheskoy bolezn`yu i panicheskimi atakami [Experience of using the drug Afobazol in patients with hypertension and panic attacks]. *Psixiatriya. Psixicheskie rasstrojstva v obshej medicine*. 01: 56–60.
7. Smirnov M.D., Barinova I.V., Blankova Z.N., Ageeva N.V., Muxina A.A., Borodulina I.V., Marfina T.V., Badalov N.G., Ageeva F.T. 2018. Meteochuvstvitel`nost` u bol`ny`x arterial`noj gipertoniej: proyavleniya i prediktory` [Meteosensitivity in patients with arterial hypertension: manifestations and predictors]. *Kardiologicheskij vestnik*. 13 (4): 23–29. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181304123.
8. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. 2019. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial`noj gipertonii [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Sistemny`e gipertenzii*. 16 (1): 6–31.
9. Chumakova E.A., Gaponova N.I., Berezina T.N. 2014. Ocenka e`ffektivnosti primeneniya terapii Afobazolom v kompleksnom lechenii bol`ny`x arterial`noj gipertenziej [Afobazole effectiveness in the complex treatment of patients with arterial hypertension]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2 (106): 89–95. doi.org/10.15829/1560-4071-2014-2-8.
10. Azcárate T., Mendoza B. 2017. Influence of geomagnetic activity and atmospheric pressure in hypertensive adults. *Int. J. Biometeorol*. 61 (9): 1585–1592.
11. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., de Rerranti S., Despres J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jimenez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R. 3<sup>rd</sup>, Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. 2016. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 133 (4): 38–360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350.
12. Tsai T., Kroehl M.E., Smith S.M., Thompson A.M., Dai I.Y., Trinkley K.E. 2017. Efficacy and safety of twice- vs once-daily dosing of lisinopril for hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 19 (9): 868–873.
13. Turner J.M., Kodali R. 2020. Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension? *Curr. Cardiol. Rep.* 22 (9): 95.
14. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J. Hypertens.*]. 36 (10): 1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кильдебекова Раушания Насгутдиновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

**Вардикян Ася Гарегиновна**, аспирант кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

**Биккинина Гузель Минираисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

**Кайбышев Вадим Тимерзянович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

**Саяхов Рустам Фанилевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

**Федотов Алексей Леонидович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, Россия

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Raushania N. Kildebekova**, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Asya G. Vardikyan**, Postgraduate, of the Department of Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa

**Guzel M. Bikkinina**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Vadim T. Kaibyshev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Rustam F. Sayakhov**, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

**Alexey L. Fedotov**, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

# КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

УДК 616.12-008.46-039-036-12

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-305-318

## Распространенность хронической сердечной недостаточности и стратификация рисков ранней постгоспитальной летальности (обзор литературы)

Алёшечкин П.А., Щукина Е.В., Циба И.Н., Шевченко А.С., Василенко В.В., Шулик А.И.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
Донецкая Народная Республика, 283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16  
E-mail: alyoshechkin.pavel22@gmail.com, Shuliksany@mail.ru

**Аннотация.** Проведен анализ распространенности хронической сердечной недостаточности, трудности диагностики и диспансерного наблюдения больных с хронической сердечной недостаточностью. Точное прогнозирование индивидуального риска летальности, особенно в ранний период после госпитализации, а также стратификация рисков развития летальных и не летальных осложнений хронической сердечной недостаточности является стратегической задачей современной медицины и может быть достигнута путем применения математических моделей прогнозирования. Диагностика сердечной недостаточности, особенно в дебюте заболевания очень сложна; так, на ранних стадиях пациенты обращаются за медицинской помощью преимущественно из-за малоспецифичных симптомов, что, в свою очередь, не дает врачу своевременно провести дифференциальную диагностику сердечной недостаточности с другими заболеваниями. ЭКГ повсеместно доступный метод диагностики и является важным прогностическим маркером постгоспитальной летальности пациентов с сердечной недостаточностью. Низкий вольтаж ЭКГ – маркер тяжести хронической сердечной недостаточности и является фактором риска серьезных последствий для пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью в течение 1 года. Необходимо учитывать дисперсию комплекса QRS как важного диагностического критерия.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, сохранная фракция выброса левого желудочка, методы диагностики.

**Для цитирования:** Алёшечкин П.А., Щукина Е.В., Циба И.Н., Шевченко А.С., Василенко В.В., Шулик А.И. 2021. Распространенность хронической сердечной недостаточности и стратификация рисков ранней постгоспитальной летальности (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 305–318. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-305-318.

## The prevalence of chronic heart failure and risks stratification of early post-hospital lethality (review)

Pavel A. Alyoshechkin, Elena V. Schukina, Irina N. Tsiba, Alexander S. Shevchenko, Vladimir V. Vasilenko, Alexander I. Shulik

M. Gorky Donetsk National Medical University,  
16 Illich Ave., Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic  
E-mail: alyoshechkin.pavel22@gmail.com, Shuliksany@mail.ru



**Abstract.** The analysis of the prevalence of chronic heart failure, the difficulties of diagnosis and dispensary observation of patients with chronic heart failure. Accurate prediction of the individual risk of mortality, especially in the early period after hospitalization, as well as stratification of the risks of developing lethal and non-lethal complications of chronic heart failure is a strategic task of modern medicine and can be achieved by using mathematical prediction models. Diagnosis of heart failure, especially at the onset of the disease, is very difficult, so in the early stages, patients seek medical help mainly because of low-specific symptoms, which in turn does not allow the doctor to timely carry out differential diagnosis of heart failure with other diseases. ECG is a widely available diagnostic method and is an important prognostic marker of post-hospital mortality in patients with heart failure. Low voltage ECG is a marker of the severity of chronic heart failure and is a risk factor for serious consequences for patients with systolic chronic heart failure within 1 year. It is necessary to take into account the variance of the QRS complex as an important diagnostic criterion.

**Keywords:** preserved left ventricular output fraction, left ventricular systolic dysfunction, diagnostic methods.

**For citation:** Alyoshechkin P.A., Schukina E.V., Tsiba I.N., Shevchenko A.S., Vasilenko V.V., Shulik A.I. 2021. The prevalence of chronic heart failure and risks stratification of early post-hospital lethality (review). *Challenges in Modern Medicine*. 44 (3): 305–318 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-305-318.

## Введение

Увеличение средней продолжительности жизни населения в сочетании с неуклонно прогрессирующим ростом сердечно-сосудистой патологии обуславливает высокую распространенность различных осложнений хронического течения болезней сердца и сосудов [Фомин, 2016]. Одним из наиболее тяжелых осложнений, по данным современной научной литературы, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [Поляков и др., 2016]. В целом ряде развитых стран в последние годы констатируется рост распространенности ХСН, приобретающий характер своеобразной «эпидемии», что связывают как со старением населения, так и с имеющимися успехами в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (это обусловлено тем, что лица, которые ранее погибали от инфарктов миокарда и мозговых инсультов, сейчас доживают до этапа ХСН) [Madelaine et al., 2019].

**Целью обзора литературы** является проведение анализа распространенности хронической сердечной недостаточности, трудности диагностики и диспансерного наблюдения больных с хронической сердечной недостаточностью (как с сохраненной, так и со сниженной систолической функцией левого желудочка), прогнозирование индивидуального риска летальности, стратификация рисков развития летальных и не летальных осложнений хронической сердечной недостаточности.

## Результаты проведенного обзора литературы и их обсуждение

Согласно последним клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ от 2018 года [Мареев и др., 2018], ХСН определяется как синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом) [Ларина и др., 2016; Fragasso, 2016; Obiegło et al., 2016].

Какова же причина госпитализации пациентов с ХСН? Ответ на этот вопрос сложен и неоднозначен, так как на него оказывает влияние не только клинические факторы, но также и социальные, культурные и экономические причины. Сердечная недостаточ-

ность может быть вызвана целым рядом заболеваний, сопровождающихся поражением перикарда, миокарда, эндокарда, сердечных клапанов, сосудистой сети или нарушениями метаболизма. В свою очередь, наиболее частыми причинами ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка принято считать идиопатическую дилатационную кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и пороки клапанов сердца.

Следует также отметить, что ХСН является финальной стадией различных заболеваний сердца, характеризующейся истощением резервных возможностей миокарда и системных компенсаторных механизмов. Хотя спектр причин ХСН весьма широк и включает в себя самые разные кардиологические поражения – от перегрузки камер сердца при клапанных пороках до действия экзогенных кардиотоксических факторов, в структуре ее этиологии доминирует ИБС [Yancy et al., 2017]. Для пациентов с сохранной систолической функцией левого желудочка наиболее частой причиной развития ХСН является артериальная гипертензия. У данной категории больных широко распространены такие заболевания и осложнения, как ИБС, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и гиперлипидемия. Кроме того, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия с тяжелой диастолической дисфункцией также приводят к развитию ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Ряд состояний, таких как анемия, гипертиреоз, предсердно-желудочковые свищи, болезнь Бери-Бери, множественная миелома, беременность, болезнь Педжета, карциноидный синдром, истинная полицитемия могут быть причиной развития ХСН [Yancy et al., 2017].

Наиболее частыми причинами декомпенсации ХСН являются: избыточное поступление натрия с пищей, отказ, нерациональное сокращение медикаментозной терапии или несоблюдение режима приёма лекарств, недостаток физической активности или избыточная физическая активность, эмоциональный стресс, внезапные изменения погоды, а также избыточное потребление воды [Mesquita et al., 2017; Madelaire et al., 2019; Malik et al., 2021]. Таким образом, врач-кардиолог, ориентируясь на клинические аспекты сердечной недостаточности, должен осуществлять коморбидный подход при лечении пациента, организовав междисциплинарную команду специалистов.

Проблема понимания лечащим врачом разносторонних аспектов течения ХСН у конкретного больного предопределила необходимость детально классифицировать данный клинический синдром. Выделяют стадию, вариант и функциональный класс сердечной недостаточности. В 1935 году отечественными учеными Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко были выделены три стадии и две подстадии, базирующиеся на застойных проявлениях в кругах кровообращения, нарушениях гемодинамики и дисфункции внутренних органов. Неоспоримая ценность такой классификации доказана многолетней практикой применения отечественными специалистами, она позволяет своевременно выбирать наиболее эффективный подход в лечении, проводить оценку прогнозов для конкретного больного. Однако с точки зрения практического врача недостатком предложенной классификации является отсутствие возможности динамической оценки функциональных способностей сердца, а также всего организма в целом при установке определенной стадии заболевания.

Решение данной проблемы было предложено в 1945 году Нью-Йоркской Ассоциацией сердца, которой была принята классификация ХСН (NYHA). Данный вариант основывается на выделении четырех функциональных классов (ФК), учитывающих клинико-гемодинамические признаки синдрома, проявляющиеся на фоне физической активности или в покое.

Инновацией же является возможность оценки динамического перехода пациента из одного ФК в другой в ответ на проводимое лечение.

Немаловажным прогностическим и тактическим аспектом ведения пациента с ХСН является определения варианта клинического синдрома на основании оценки состояния



сократительной способности миокарда. Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, выделяют следующие варианты ХСН, базирующиеся на определении значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка:

- ХСН с низкой ФВ (менее 40 %) (СНнФВ);
- ХСН с промежуточной ФВ (от 40 % до 49 %) (СНпФВ);
- ХСН с сохраненной ФВ (50 % и более) (СНсФВ) [Scrutinio et al., 2018].

Распространенность ХСН поражает своими масштабами; так, по данным многолетних исследований, проведенных в Российской Федерации (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН) [Никифоров и др., 2018; Поляков и др., 2019; Ponikowski et al., 2016], было выявлено, что за 16 лет распространенность ХСН выросла достоверно от 4,9 % (1998 г.) до 10,2 % (2014 г.),  $p = 0,01$ . При этом число пациентов с ХСН III-IV ФК увеличилось значительно: от 1,2 % (1998 г.) до 4,1 % (2014 г.),  $p = 0,002$ . Это произошло за счет достоверного увеличения возраста выборки больных с  $64,0 \pm 11,9$  лет (1998 г.) до  $69,9 \pm 12,2$  лет (2014 г.),  $p = 0,02$ ; увеличения весомотности этиологических причин ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда. Общая смертность больных любого ХСН составляет 6 % в год. Показатель зависит от низкой частоты назначений блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и бета-адреноблокаторов на амбулаторном этапе с использованием низких доз лекарственных средств, что не позволяет контролировать артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений. Пациенты с декомпенсацией ХСН, которым потребовалась госпитализация в стационар, достоверно старше, чем в общей популяции ( $72,9 \pm 10,5$  лет), хотя гендерные различия остались в пользу женщин, как и в общей популяции. 58,2 % пациентов поступили в стационар с неконтролируемой гипертонией и у 70,5 % пациентов диагностирован ритм выше 80 уд/мин. Общая смертность у больных ХСН составила 25,1 % (46,4 % погибло в течение года при сформировавшейся гипотонии и 22,1 % – при сохраненном уровне АД). Госпитальная летальность составила 6,8 %. Риски смертности увеличивались за счет повторных госпитализаций по поводу декомпенсации, отсутствия в терапии блокаторов РААС или бета-адреноблокаторов [Павлыш и др., 2019; Tsimploulis et al., 2018].

Согласно статистическим данным, представленным Американской Ассоциацией Сердца (АНА) в 2019 году, смертность от сердечной недостаточности в 2016 году в США составляла 78.356 [Benjamin, 2019; Dunlay et al., 2019]. Также было отмечено, что, по данным Национального института сердца, легких и крови США (NHANES), в период с 2013 по 2016 насчитывалось 6,2 миллиона американцев от 20 лет и старше с сердечной недостаточностью, что указывало на увеличение лиц с данным заболеванием по сравнению с 5,7 миллионами зарегистрированными в период наблюдения с 2009 по 2012 годы. Данной организацией были сделаны выводы, что в период с 2012 до 2030 года количество лиц старше 18 лет, имеющих сердечную недостаточность, вырастет на 46 % и частота заболеваемости в среднем по популяции вырастет на 2,42 %.

Европейская статистика распространенности ХСН также не утешительна. В публикации Nuria Farré с соавторами (2016) приводятся результаты ретроспективного исследования, проводившегося в регионе Каталонии (северо-восточная Испания). Местное управление здравоохранения (Catalut) обеспечивает всеобщее и общедоступное медицинское страхование населения, а с 2011 года собирает подробную информацию о частоте госпитализации населения в специализированные медицинские учреждения, амбулаторные посещения специалистов, посещения отделения неотложной помощи и т. д. для всего населения Каталонии (7 553 650 жителей по состоянию на 2012 год). Для исследования было отобрано 88 195 исследуемых с ХСН в возрасте от 15 лет и старше.

В результате проведенного исследования было выявлено, что распространенность ХСН составила 1,2 % (среди лиц старше 15 лет) против 2,7 % в группе старше 44 лет [Nuria Farré et al., 2016].

Была выявлена четкая взаимосвязь заболеваемости с возрастом исследуемых и явно увеличивалась по мере старения: распространенность составляла 0,3 % для лиц в возрасте 45–54 года, 0,9 % – в группе от 55 до 64 лет, 2,5 % – от 65 до 74 и 8,8 % – у пациентов старше 74 лет.

В целом средний возраст исследуемых имеющих ХСН составлял 77 лет, при этом 55 % пациентов были женщинами. С другой стороны, у лиц моложе 74 лет ХСН чаще встречалась у мужчин по сравнению с женщинами. Важно отметить, что у данных лиц была выявлена высокая распространенность сопутствующих заболеваний.

Число пациентов с ХСН увеличилось с возрастом населения; так, около 68 % пациентов с ХСН были в возрасте 75 лет и старше, а 30 % исследуемых были старше 84 лет.

В исследовании было отмечено, что исход заболевания в течение года для пациентов с сердечной недостаточностью мрачен. Летальность для общей когорты составляла 14,3 %, а для пациентов с недавней госпитализацией по поводу ХСН составляла 23,7 % и была сопряжена с высокой распространенностью коморбидности [Taylor et al., 2019]. Важным фактором, предопределяющим продолжительность жизни пациентов с ХСН, является ранняя ее диагностика. Taylor C.J. с соавторами (2019) в популяционном когортном исследовании за период с 1 января 2000 года по 31 декабря 2017 года, включавшем данные медицинских карт 55 959 амбулаторных больных возрастом 45 лет и старше с впервые установленным диагнозом сердечной недостаточности, предоставил оценку сроков кратко- и долгосрочной выживаемости данных пациентов. Контрольная группа составляла 278 679 лиц, схожих по полу и возрасту [Taylor et al., 2019].

За исследуемый период было констатировано 30 906 смертей в группе с сердечной недостаточностью. Было отмечено, что в 2 237 (7,2 %) случаях смерть была обусловлена основной патологией, а 13 093 (42,4 %) пациента скончалось по иным причинам. В контрольной группе было отмечено 960 (1,3 %) случаев смерти от сердечной недостаточности. Было выявлено, что две наиболее частые причины летальных исходов в обеих группах – заболевания дыхательной системы (4 925 случаев (15,9 %)) и рак (3 854 случая (12,5 %)). В данном исследовании было обнаружено постепенное улучшение показателей выживаемости пациентов с течением времени. В тоже время перспективы после первичной постановки диагноза сердечной недостаточности, особенно у тех, кому требуется госпитализация, остаются плохими. Данный факт, по всей видимости, обусловлен более поздней стадией заболевания на момент обращения за медицинской помощью. Однако более ранняя диагностика в первичной медико-санитарной помощи позволяет начать лечение, потенциально избегая неотложной госпитализации и улучшая результаты лечения таких пациентов [Taylor et al., 2019].

Выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью составила 75,9 % (95 % ДИ: 75,5–76,3 %) в течение первого года, 45,5 % (95 % ДИ: 45,1–46,0 %) в течение пяти лет, 24,5 % (95 % ДИ: 23,9–25,0 %) за десятилетний период и 12,7 % (95 % ДИ: 11,9–13,5 %) за 15 лет. Также было отмечено, что у женщин краткосрочная и долгосрочная выживаемость была хуже, чем у мужчин (одногодичная выживаемость 74,5 % против 77,2 % ( $p < 0,001$ ) и 15-летняя выживаемость 11,0 % против 14,1 % ( $p < 0,001$ )). Возраст пациента при установке диагноза был важным фактором, определяющим длительность жизни пациента [Taylor et al., 2019].

Диагностика сердечной недостаточности, особенно в дебюте заболевания, имеет свои трудности. Так, на ранних стадиях пациенты обращаются за медицинской помощью преимущественно из-за малоспецифичных симптомов, что, в свою очередь, не дает врачу своевременно провести дифференциальную диагностику сердечной недостаточности с другими заболеваниями [Inamdar et al., 2016]. Вынужденное положение пациента в постели (ортопноэ), приступы сердечной астмы характерны для более поздней стадии заболевания, а наличие отеков малоинформативно ввиду разнородности причин, в том числе внесердечных, их возникновения. Золотым стандартом по праву можно считать тщатель-



ный сбор анамнеза заболевания, а именно поиск структурного поражения сердца и/или функционального нарушения. В связи с этим важным диагностическим инструментом является проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ), позволяющие не только верифицировать структурно-функциональные нарушения, но и предопределить лечебную тактику для конкретного пациента.

Необходимо отметить, что ЭКГ не просто повсеместно доступный метод диагностики, но и является важным прогностическим маркером постгоспитальной летальности пациентов с сердечной недостаточностью. Данный метод недорогой, прост в применении и позволяет быстро получить результат. Большинство пациентов с ХСН, приведшей к систолической дисфункции, имеют значимые изменения на ЭКГ. Отмечено, что нормальная ЭКГ ставит наличие систолической дисфункции у конкретного пациента под вопрос и реже наблюдается у пациентов с предполагаемой ХСН, имея важную роль в лечебной тактике [Балыкова и др., 2018].

В ряде исследований было отмечено, что низкий вольтаж ЭКГ – маркер тяжести ХСН и является фактором риска серьезных последствий для пациентов с систолической ХСН в течение 1 года [Taylor et al., 2019]. Однако, по данным ряда авторов, наиболее значимый прогностический параметр в течении ХСН является интервал (комплекс) QRS. С позиции тяжести течения заболевания, а также более высокого риска фатальных осложнений особый интерес вызывает изучение вариабельности длительности QRS-комплекса ЭКГ у лиц, перенесших острую сердечную недостаточность, как с сохранной фракцией выброса, так и со сниженной. Ряд авторов выделяют значимость данного показателя с точки зрения важности синхронности функционирования камер желудочков при условии недостаточной сократимости после перенесенной сердечно-сосудистой катастрофы.

Nikolaidou T. с соавторами (2020) в своем обзоре литературы провели мета-анализ данных о изменениях ЭКГ у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса [Nikolaidou et al., 2020]. В данной работе было проанализировано 94 литературных источника.

Исследователи пришли к ряду выводов:

- 1) фибрилляция предсердий чаще встречается у пациентов с СНсФВ;
- 2) БПНПГ чаще встречается у пациентов с СНсФВ;
- 3) гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), удлинение интервала PR (PQ), наличие патологического зубца Q, БЛНПГ, удлинение JTс чаще наблюдается у пациентов с СНнФВ;
- 4) в ситуации, когда больному невозможно выполнить ЭхоКГ, отсутствие БЛНПГ на фоне фибрилляции предсердий позволяет исключить у больного СНнФВ;
- 5) артериальная гипертензия – наиболее частая причина СНсФВ. ГЛЖ – один из важных диагностических критериев СНсФВ и ассоциируется с плохим прогнозом;
- 6) правожелудочковая систолическая дисфункция как причина высокого давления в легочной артерии встречается у 1/5 пациентов и является характерным признаком СНсФВ. Данный фактор ассоциирован с плохим прогнозом для пациента;
- 7) правожелудочковая недостаточность является частой причиной смерти пациентов с СНсФВ;
- 8) БПНПГ имеют 9 % пациентов СНсФВ, что пропорционально частоте заболеваний легких и/или правожелудочковой сердечной недостаточности у таких больных;
- 9) дилатация левого предсердия – «клеймо» СНсФВ и ассоциировано с плохим прогнозом, а также развитием фибрилляции предсердий;
- 10) удлинение интервала QRS более 120 мс является фактором риска ухудшения прогноза для пациентов с СНсФВ;
- 11) длительность интервала PR (PQ) больше у лиц с СНсФВ по сравнению с пациентами без ХСН;

12) при отсутствии симптомов изменение электрической оси зубца Р – предиктор развития СНсФВ.

В проведенных исследованиях, как правило, длительность QRS увеличивалась по мере ухудшения функции ЛЖ. Так, одно из исследований показало взаимосвязь удлинения QRS  $>120$  мс (от 10,32 до 53 %) по мере усугубления тяжести ХСН по NYHA (от I до IV ФК). Более отчетливая взаимосвязь наблюдалась у лиц с более развернутой клинической картиной ХСН по NYHA (III–IV ФК) с полной блокадой левой ножки п. Гиса (32,8 %) и с неполной блокадой левой ножки п. Гиса (26,4 %). Аналогичная ситуация наблюдалась и у лиц с ХСН по NYHA (III–IV ФК) на фоне бивентрикулярной стимуляции [Scrutinio et al., 2018].

В исследовании Xiao с соавторами пациенты с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (и предполагаемой ХСН на фоне адекватной терапии) показали взаимосвязь удлинения QRS  $\geq 5$  мс с частотой и длительностью госпитализации. Также одно из исследований показало взаимосвязь удлинения QRS на 0,10–0,13 с перед смертью у лиц с ХСН и идиопатической ДКМП. Показана взаимосвязь удлинения QRS (как индикатор плохого прогноза) у лиц с кардиомиопатией (ишемической / не ишемической) в сочетании с ХСН. Другие исследователи отмечали, что у лиц с ДКМП в сочетании с ХСН, удлинение QRS  $\geq 0,5$  мс/месяц является универсальным маркером сердечной смерти или необходимости трансплантации сердца в течение 1 года [Wen-Hong Ding et al., 2017].

Ряд авторов утверждает, что сочетание ХСН с удлиненным QRS значительно увеличивает риск внезапной сердечной смерти (ВСС). При этом риск смерти растет по мере усугубления нарушений внутрижелудочковой проводимости [Wen-Hong Ding et al., 2017].

Одно из исследований показало корреляцию между QRS  $< 0,12$  с; QRS от 0,12 с до 0,16 с; QRS  $> 0,16$  с соответствовавшей 20 %, 36 % и 58 % смертностью в течение 36 месяцев.

Интересным является и тот факт, что повышение В-типа натрийуретического пептида  $> 400$  пг/мл в сочетании с удлинением QRS является универсальным предиктором смерти от любых причин [Алиева, 2017].

Также наличие блокады правой ножки пучка Гиса в ряде исследований не ассоциировалась с высоким риском аритмогенной или общей смертности.

Выявлена зависимость удлинения QRS у лиц с тяжелой кардиомиопатией (фракция выброса левого желудочка  $< 30$  %) с высокой смертностью. При этом наибольшая смертность была выявлена у лиц с ХСН в сочетании с удлинением QRS и фракцией выброса  $< 35$  % вне зависимости от ишемической / не ишемической этиологии [Taylor et al., 2019].

Отечественными и зарубежными учеными было показано, что удлинение QRS – независимый фактор развития желудочковой тахикардии по типу пируэт [Никифоров и др., 2018].

Отмечено, что укорочение QRS  $< 120$  мс в сочетании с ХСН требует применения кардиоресинхронизирующей терапии, если по данным ЭхоКГ имеется механическая левожелудочковая диссоциация. Хотя данный вопрос находится в процессе обсуждения [Ponikowski et al., 2016].

Дискуссии относительно прогностической значимости удлинения QRS-комплекса у пациентов с ХСН делятся с 1962 года. С этого времени в медицинской литературе стали появляться исследования, которые сообщали о частоте смертности в 50–70 % случаев (длительность наблюдения 50–60 месяцев) у пациентов с ХСН в сочетании с нарушением проводимости в левом желудочке.

Таким образом, динамическое исследование длительности комплекса QRS является актуальной задачей для практического врача, которая позволит определить качество проводимой медикаментозной терапии и долгосрочный прогноз для пациента.

Прогнозирование выживаемости пациентов с ХСН является важной стратегической задачей для современного здравоохранения. Одним из наиболее перспективных методов



на сегодняшний день является применение математических моделей прогнозирования. Luiz E. Ritts соавторами в своем исследовании применили шкалу HFSS (The Heart Failure Survival Score) для расчета риска летальности у пациентов, проживающих на территории Латинской Америки, с ХСН, развившейся вследствие болезни Чагаса (*Chagas disease*). В оригинальном исследовании принимало участие 55 пациентов с левожелудочковой систолической дисфункцией [Павлыш и др., 2019]. Расчет проводился по формуле:  $HFSS = [(0.0216 \times \text{ЧСС в покое}) + (-0.0255 \times \text{среднее значение артериального давления}) + (-0.0464 \times \text{фракция выброса}) + (-0.047 \times \text{уровень сывороточного натрия}) + (-0.0546 \times \text{потребление кислорода (peak VO}_2)) + (0.608 \times \text{наличие дефекта внутрижелудочковой проводимости (J)}) + (0.6931 \times \text{наличие болезни коронарных артерий (J)})]$ , где J (есть) = 1 или нет = 0.

Полученные в результате расчета коэффициенты трактовались следующим образом: низкий риск констатировали при уровнях HFSS > 8,10, средний – 7,2–8,09 и высокий – ≤ 7,19. Низкий риск соответствует выживаемости в течение 1 года 88 % пациентов с ХСН, а высокий риск соответствует выживаемости в течение 1 года, равной 35 %, без необходимости срочной трансплантации сердца.

В данном исследовании пациенты были распределены согласно стадии ХСН по NYHA II–IV ФК. Из них 89 % получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, 62 % принимали бета-адреноблокаторы, 86 % – диуретики и 74 % получали блокаторы рецепторов альдостерона.

В результате проведенных расчетов среднее значение HFSS составило  $8,75 \pm 0,80$  (ДИ: 7,05–10,69), также было отмечено, что использованная шкала имела положительную корреляционную связь с показателями нагрузочного кардиопульмонального теста. Также была отмечена пограничная значимость корреляции между HFSS и качеством жизни исследуемых (0,283;  $p < 0,05$ ).

Интересными являются результаты отечественных исследований, так Е.В. Хазова с соавторами [Taylor et al., 2019] разработали математическую модель, позволяющую с высокой вероятностью (достоверность полученной модели –  $p = 0,00001$ , количество совпадений расчетных исходов с наблюдаемыми – 92,2 %) прогнозировать фатальное сердечно-сосудистое событие у больного с ХСН. Исследование было проведено на 150 пациентах, среди которых было 79 женщин и 71 мужчина, имевшие хроническую сердечную недостаточность по данным госпитального регистра I–IV ФК (NYHA), в возрасте от 35 до 88 лет (средний возраст составлял  $65,1 \pm 10,1$  года).

### Заключение проведенного обзора литературы

В ходе динамического анализа современной медицинской литературы нами был сформирован вывод, что проблема распространенности хронической сердечной недостаточности, трудности своевременной диагностики и диспансерного наблюдения являются весьма актуальной задачей для врача терапевтического профиля. Диагностика сердечной недостаточности, особенно в дебюте заболевания, имеет свои трудности, так как на ранних стадиях пациенты обращаются за медицинской помощью преимущественно из-за малоспецифичных симптомов, что, в свою очередь, не дает врачу своевременно провести дифференциальную диагностику сердечной недостаточности с другими заболеваниями, в связи с этим золотым стандартом диагностики хронической сердечной недостаточности по праву можно считать тщательный сбор анамнеза заболевания, а именно поиск структурного поражения сердца и/или функционального нарушения, исходя из этого важными диагностическими инструментами являются эхокардиография и электрокардиография, позволяющие не только верифицировать структурно-функциональные нарушения, но и предопределить лечебную тактику для конкретного пациента. Точное прогнозирование

индивидуального риска летальности, особенно в ранний период после госпитализации, а также стратификация рисков развития летальных и не летальных осложнений ХСН является стратегической задачей современной медицины и может быть достигнута путем применения математических моделей прогнозирования и, по нашему мнению, должна учитывать дисперсию комплекса QRS как важного диагностического критерия. Была установлена связь между увеличением продолжительности комплекса QRS ( $> 120$  мс) и ухудшением функции левого желудочка у больных с СН, усугублением тяжести СН по NYHA. У больных с ДКМП и предполагаемой ХСН была установлена взаимосвязь с удлинением комплекса QRS на  $\geq 5$  мс с частотой и длительностью госпитализаций. В нашем обзоре литературы была представлена шкала HFSS (The Heart Failure Survival Score) для подсчета риска летальности у пациентов с ХСН, полученный в результате расчета по этой формуле коэффициент трактуется следующим образом: уровень HFSS  $> 8,10$  – низкий риск летальности, уровень HFSS 7.2–9.09 – средний риск летальности, уровень HFSS  $\leq 7,19$  – высокий риск. По данной шкале низкий риск соответствует выживаемости в течение 1 года 88 % пациентов с ХСН, а высокий риск соответствует выживаемости в течение 1 года, равной 35 %, без необходимости срочной трансплантации сердца.

### Список литературы

1. Алиева А.М. 2017. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. Атмосфера. Новости кардиологии, 1: 26–31.
2. Балыкова Л.А., Леонтьева И.В., Урзьева Н.Н., Щекина Н.В., Петрушкина Ю.А., Ивянская Н.В., Соловьев В.М. 2018. Миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию, осложненную рефрактерной сердечной недостаточностью и потребовавшую трансплантации сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 63 (3): 105–111.
3. Барсуков А.В., Гуляев Н.И., Митрофанова Л.Б., Шишкевич А.Н., Сайфуллин Р.Ф., Яковлев В.В., Яковлев В.А. 2018. К вопросу о регулярном применении левосимендана при тяжелой хронической сердечной недостаточности некоронарогенного происхождения. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, 13 (4): 162–165.
4. Ларина В.Н., Чукаева И.И. 2016. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.). Лечебное дело, 3: 37–48.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. 2018. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология, 58 (6S): 8–158.
6. Никифоров В.С., Метсо К.В. 2018. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти. Consilium Medicum, 20 (5): 29–33.
7. Павлыш Е.Ф., Хирманов В.Н., Павлыш А.В. 2019. Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы. Медицинский совет, 6: 14–19.
8. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. 2016. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Сердечная Недостаточность, 17 (5): 299–305.
9. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. 2019. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). Кардиология, 59 (4S): 33–43.
10. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 25 (11): 4083.



11. Фомин И.В. 2016. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*, 8 (136): 7–13.
12. Apostolos Tsimploulis, Phillip H. Lam, Cherinne Arundel, Steven N. Singh, Charity J. Morgan, Charles Faselis, Prakash Deedwania, Javed Butler, Wilbert S. Aronow, Clyde W. Yancy, Gregg C. Fonarow, Ali Ahmed. 2018. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 3 (4): 288–297.
13. Benjamin E.J. 2019. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report From the American Heart Association. *Circulation*, 139 (10): e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
14. Christian Madelaire, Finn Gustafsson, Søren L. Kristensen, Maria D'Souza, Lynne W. Stevenson, Lars Kober, Christian Torp-Pedersen, Gunnar Gislason, Morten Schou. 2019. Burden and Causes of Hospital Admissions in Heart Failure During the Last Year of Life. *JACC: Heart Failure*, 7 (7): 561–570.
15. Clare J. Taylor, José M. Ordóñez-Mena, Andrea K. Roalfe, Sarah Lay-Flurrie, Nicholas R., Tom Marshall, F. D. Richard Hobbs. 2019. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *British Medical Journal*, 364: 1223.
16. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey Jr., Monica M. Colvin, Mark H. Drazner, Gerasimos S. Filippatos, Gregg C. Fonarow, Michael M. Givertz, Steven M. Hollenberg, Jo Ann Lindenfeld, Frederick A. Masoudi, Patrick E. McBride, Pamela N. Peterson, Lynne Warner Stevenson, Cheryl Westlake. 2017. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 70 (6): 776–803.
17. Domenico Scrutinio, Pietro Guida, Andrea Passantino, Rocco Lagioia, Rosa Raimondo, Mario Venezia, Enrico Ammirati, Fabrizio Oliva, Miriam Stucchi, Maria Frigerio. 2018. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure. *European Journal of Internal Medicine*. 51: 34–40.
18. Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Luciana Morais Rabelo, Celso Vale Souza Jr. 2017. Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30 (1): 81–90.
19. Fragasso G. 2016. Deranged Cardiac Metabolism and the Pathogenesis of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 2 (1): 8–13.
20. Inamdar A.A., Inamdar A.C. 2016. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of clinical medicine*, 5 (7): 62.
21. Luiz E. Ritt, Antonio Carlos Carvalho, Gilson S. Feitosa, Joel A. Pinho-Filho, Cristiano R. B. Macedo, Fabio Vilas-Boas, Marcus V.S. Andrade, Gilson S. Feitosa-Filho, Augusto J.G. Almeida, Marcos Barojas, Renato D. Lopes, 2016. Heart Failure Survival Score in Patients With Chagas Disease, Correlation With Functional Variables. *Revista Española de Cardiología*, 65 (6): 538–543.
22. Malik A., Brito D., Chhabra L. Congestive Heart Failure. 2021. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>.
23. Monika Obiegło, Izabella Uchmanowicz, Marta Wleklik, Beata Jankowska-Polańska, Mateusz Kuśmierz. 2016. The effect of acceptance of illness on the quality of life in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15 (4): 241–247.
24. Nikolaidou T., Samuel N.A., Marincowitz C., Fox D.J., Cleland J.G.F., Clark A.L. 2020. Electrocardiographic characteristics inpatients with heart failure and normal ejection fraction: A systematic review and metaanalysis. 5 (1): e12710, doi: 10.1111/anec.12710.
25. Nuria Farré, Emili Vela, Montse Clèries, Montse Bustins, Miguel Cainzos-Achirica, Cristina Enjuanes, Pedro Moliner, Sonia Ruiz, JoseMaria Verdú-Rotellar, Josep Comín-Colet. 2016. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population based analysis of 88 195 patients. *European Journal of Heart Failure*, 18 (9): 1132–1140.
26. Ponikowski P.A., Voors A., D. Anker S., Bueno H., G.F. Cleland J., J.S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M.C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

27. Shannon M. Dunlay, Michael M. Givertz, David Aguilar, Larry A. Allen, Michael Chan, Akshay S. Desai, Anita Deswal, Victoria Vaughan Dickson, Mikhail N. Kosiborod, Carolyn L. Lekavich, Rozalina G. McCoy, Robert J. Mentz, Ileana L. Piña, American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, 140 (7): 294–324.

28. Wen-Hong Ding, Ling Han, Yan-Yan Xiao, Ying Mo, Jing Yang, Xiao-Fang Wang, Mei Jin. 2017. Role of Whole-exome Sequencing in Phenotype Classification and Clinical Treatment of Pediatric Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation*, 130 (23): 2823–2828. doi: 10.4103/0366-6999.219150.

### References

1. Alieva A.M. 2017. Natrijoreticheskie peptidy: ispol'zovanie v sovremennoj kardiologii. *Atmosfera. Novosti kardiologii* [Natriuretic peptides: use in modern cardiology. Atmosphere. Cardiology news], 1: 26–31.

2. Balykova L.A., Leontyeva I.V., Urzyaeva N.N., Schekina N.V., Petrushkina Yu.A., Ivyanskaya N.V., Soloviev V.M. 2018. Miokardit s ishodom v dilatatsionnyu kardiomiopatiyu, slozhennuyu refrakternoy serdechnoy nedostatochnostyu i potrebavshuyu transplantatsii serdtsa. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Myocarditis with outcome in dilated cardiomyopathy complicated by refractory heart failure and requiring heart transplantation]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 63 (3): 105–111.

3. Barsukov A.V. Gulyaev N.I., Mitrofanova L.B., Shishkevich A.N., Sajfullin R.F., Yakovlev V.V., Yakovlev V.A. 2018. K voprosu o regul'yarnom primeneniі levosimendana pri tyazhelye hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti nekoronarogennogo proishozhdeniya. *Vestnik Natsionalnogo mediko-hirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* [The regular application of levosimendan at the heavy chronic cardiac insufficiency of non-coronary origin]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*, 13(4): 162–165.

4. Larina V.N., Chukaeva I.I. 2016. Diagnostika i lechenie hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (po rekomendacij Evropejskogo obshhestva kardiologov po diagnostike i lecheniju ostroj i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 g.) [Diagnostics and treatment of chronic heart failure (according to the recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016). *Medicine*]. *Lechebnoe delo*, 3: 37–48.

5. Mareev V.Ju., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. 2018. Klinicheskie rekomendatsii OASN-RKO-RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost: hronicheskaya (HSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. *Kardiologiya* [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya*, 58 (6S): 8–158.

6. Nikiforov V.S., Metso K.V. 2018. Elektrokardiograficheskie prediktoryi vnezapnoy serdechnoy smerti [Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death]. *Consilium Medicum*, 20 (5): 29–33.

7. Pavlysh E.F., Hirmanov V.N., Pavlysh A.V. 2019. Serdechnaya nedostatochnost. Sovremennoe sostoyanie problemyi: dostizheniya, razocharovaniya, nadezhdyi i perspektivy. *Meditsinskiy sovet* [Heart failure. The current state of the problem: achievements, frustrations, hopes and prospects] *Meditsinskiy sovet*, 6: 14–19.

8. Poljakov D.S., Fomin I.V., Vaysberg A.R. 2016. Epidemiologicheskaya programma EPOHA-HSN: dekompensatsiya hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v realnoy klinicheskoy praktike (EPOHA-D-HSN). *Serdechnaya Nedostatochnost* [The EPOCH-CHF epidemiological program:



decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF)]. *Serdechnaja Nedostatochnost'*, 17 (5): 299–305.

9. Poljakov D.S., Fomin I.V., Vajsberg A.R. 2019. EPOCHA-D-HSN: gendernye razlichiya v prognoze zhizni bolnyh HSN priostroy dekompensatsii serdechnoy nedostatochnosti (chast 2). *Kardiologiya [EPOCHA-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF af-ter acute decompensation (part 2)]. Kardiologija*, 59 (4S): 33–43.

10. Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. *Klinicheskie rekomendacii [Russian Society of Cardiology (Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology)]. 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 25 (11): 4083.

11. Fomin I.V. 2016. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost v Rossijskoj Federatsii: chto segodnja myi znaem i chto dolzhny delat. *Rossiyskij kardiologicheskij yzhurnal [Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What We Know Today and What We Should Do. Russian journal of cardiology]*, 8 (136): 7–13.

12. Apostolos Tsimploulis, Phillip H. Lam, Cherinne Arundel, Steven N. Singh, Charity J. Morgan, Charles Faselis, Prakash Deedwania, Javed Butler, Wilbert S. Aronow, Clyde W. Yancy, Gregg C. Fonarow, Ali Ahmed. 2018. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 3 (4): 288–297.

13. Benjamin E.J. 2019. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report From the American Heart Association. *Circulation*, 139 (10): e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.

14. Christian Madelaire, Finn Gustafsson, Søren L. Kristensen, Maria D'Souza, Lynne W. Stevenson, Lars Kober, Christian Torp-Pedersen, Gunnar Gislason, Morten Schou. 2019. Burden and Causes of Hospital Admissions in Heart Failure During the Last Year of Life. *JACC: Heart Failure*, 7 (7): 561–570.

15. Clare J. Taylor, José M. Ordóñez-Mena, Andrea K. Roalfe, Sarah Lay-Flurrie, Nicholas R., Tom Marshall, F. D. Richard Hobbs. 2019. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *British Medical Journal*, 364: 1223.

16. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey Jr., Monica M. Colvin, Mark H. Drazner, Gerasimos S. Filippatos, Gregg C. Fonarow, Michael M. Givertz, Steven M. Hollenberg, Jo Ann Lindenfeld, Frederick A. Masoudi, Patrick E. McBride, Pamela N. Peterson, Lynne Warner Stevenson, Cheryl Westlake. 2017. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 70 (6): 776–803.

17. Domenico Scutrinio, Pietro Guida, Andrea Passantino, Rocco Lagioia, Rosa Raimondo, Mario Venezia, Enrico Ammirati, Fabrizio Oliva, Miriam Stucchi, Maria Frigerio. 2018. Female gender and mortality risk in decompensated heart failure. *European Journal of Internal Medicine*. 51: 34–40.

18. Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Luciana Morais Rabelo, Celso Vale Souza Jr. 2017. Understanding Hospitalization in Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30 (1): 81–90.

19. Fragasso G. 2016. Deranged Cardiac Metabolism and the Pathogenesis of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 2 (1): 8–13.

20. Inamdar A.A., Inamdar A.C. 2016. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of clinical medicine*, 5 (7): 62.

21. Luiz E. Ritt, Antonio Carlos Carvalho, Gilson S. Feitosa, Joel A. Pinho-Filho, Cristiano R. B. Macedo, Fabio Vilas-Boas, Marcus V.S. Andrade, Gilson S. Feitosa-Filho, Augusto J.G. Almeida, Marcos Barojas, Renato D. Lopes, 2016. Heart Failure Survival Score in Patients With Chagas Disease, Correlation With Functional Variables. *Revista Española de Cardiología*, 65 (6): 538–543.

22. Malik A., Brito D., Chhabra L. Congestive Heart Failure. 2021. In: *Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>*.

23. Monika Obiegłó, Izabella Uchmanowicz, Marta Wleklik, Beata Jankowska-Polańska, Mateusz Kuśmierz. 2016. The effect of acceptance of illness on the quality of life in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15 (4): 241–247.

24. Nikolaidou T., Samuel N.A., Marincowitz C., Fox D.J., Cleland J.G.F., Clark A.L. 2020. Electrocardiographic characteristics inpatients with heart failure and normal ejection fraction: A systematic review and metaanalysis. 5 (1): e12710, doi: 10.1111/anec.12710.

25. Nuria Farré, Emili Vela, Montse Clèries, Montse Bustins, Miguel Cainzos-Achirica, Cristina Enjuanes, Pedro Moliner, Sonia Ruiz, JoseMaria Verdú-Rotellar, Josep Comín-Colet. 2016. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population based analysis of 88 195 patients. *European Journal of Heart Failure*, 18 (9): 1132–1140.
26. Ponikowski P.A., Voors A., D. Anker S., Bueno H., G.F. Cleland J., J.S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M.C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
27. Shannon M. Dunlay, Michael M. Givertz, David Aguilar, Larry A. Allen, Michael Chan, Akshay S. Desai, Anita Deswal, Victoria Vaughan Dickson, Mikhail N. Kosiborod, Carolyn L. Lekavich, Rozalina G. McCoy, Robert J. Mentz, Ileana L. Piña, American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, 140 (7): 294–324.
28. Wen-Hong Ding, Ling Han, Yan-Yan Xiao, Ying Mo, Jing Yang, Xiao-Fang Wang, Mei Jin. 2017. Role of Whole-exome Sequencing in Phenotype Classification and Clinical Treatment of Pediatric Restrictive Cardiomyopathy. *PLoS ONE*, 12 (12): 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0181150.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алешечкин Павел Александрович**, к. м. н., доцент, кафедра Внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», город Донецк, Донецкая Народная Республика

**Щукина Елена Викторовна**, д. м. н., доцент, заведующая кафедры Внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», город Донецк, Донецкая Народная Республика

**Циба Ирина Николаевна**, к. м. н., доцент, кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», город Донецк, Донецкая Народная Республика

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Pavel A. Aleshechkin**, Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases No. 1, Ministry of Health of the DPR, State educational organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky», Donetsk, Donetsk People's Republic

**Elena V. Schukina**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1, Ministry of Health of the DPR, State educational organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky», Donetsk, Donetsk People's Republic

**Irina N. Tsiba**, Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Education after named prof. A.I. Dyadyka, Ministry of Health of the DPR, State educational organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky», Donetsk, Donetsk People's Republic



**Шевченко Александр Сергеевич**, ассистент кафедры Внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», город Донецк, Донецкая Народная Республика

**Alexander S. Shevchenko**, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 1, Ministry of Health of the DPR, State educational organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky», Donetsk, Donetsk People's Republic

**Василенко Владимир Валерьевич**, врач-кардиолог высшей категории, заведующий Городским специализированным отделением № 1, ГБУ Городская клиническая больница № 2 «Энергетик», город Донецк, Донецкая Народная республика

**Vladimir V. Vasilenko**, cardiologist of the highest category, head of the City Specialized Department No. 1, State Budgetary Institution City Clinical Hospital No. 2 «Energetik», Donetsk, Donetsk People's Republic

**Шулик Александр Игоревич**, врач-кардиолог, ГБУ Городская клиническая больница № 2 «Энергетик», город Донецк, Донецкая Народная республика

**Alexander I. Shulik**, cardiologist, State Budgetary Institution City Clinical Hospital No. 2 «Energetik», Donetsk, Donetsk People's Republic

УДК 616.127-005.8

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-319-331

## Предикторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у молодых пациентов на амбулаторном этапе реабилитации

Хлынова О.В.<sup>1</sup>, Новикова И.А.<sup>2</sup>, Некрутенко Л.А.<sup>1</sup>, Карпунина Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера  
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26;

<sup>2</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь),  
Россия, 614013, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35  
E-mail: olgakhlynova@mail.ru

**Аннотация.** Цель исследования: выявить независимые факторы неблагоприятного прогноза у молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на амбулаторном этапе лечения. В исследование включено 108 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с подтвержденным диагнозом инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда. На амбулаторном этапе лечения исследовались лабораторно-инструментальные параметры, включающие общий и биохимический анализы крови, оценку показателей системы гемостаза, суточной экскреции альбумина с мочой, эхокардиографию и длительное мониторирование электрокардиограммы. Оценка распространенности традиционных факторов риска проводилась с использованием оригинальной анкеты. Приверженность к лечению оценивалась с помощью опросника Мориски – Грина с дополнениями. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23. Через 12 месяцев после инфаркта миокарда комбинированная конечная точка наступила у 24 % молодых пациентов. Летальность составила 3 %, повторный инфаркт миокарда развился в 4 % случаев, нестабильная стенокардия – в 7 %, потребность в плановой реваскуляризации составила 9 %. Независимыми прогностическими факторами в данной когорте признаны курение и низкая приверженность к приему статинов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, молодой возраст, прогностические факторы, курение, статины.

**Для цитирования:** Хлынова О.В., Новикова И.А., Некрутенко Л.А., Карпунина Н.С. 2021. Предикторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у молодых пациентов на амбулаторном этапе реабилитации. Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 319–331. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-319-331.

---

## Predictors of adverse outcomes in young post myocardial infarction patients under conditions of ambulatory rehabilitation

Olga V. Khlynova, Irina A. Novikova, Ludmila A. Nekrutenko, Natalia S. Karpunina

<sup>1</sup> Academician Ye. A. Wagner Perm State Medical University,  
26 Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russian Federation;

<sup>2</sup> S.G. Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery,  
35 Marshala Zhukova St., Perm, 614013, Russian Federation

E-mail: olgakhlynova@mail.ru

**Abstract.** The aim of the study was to identify independent factors of poor prognosis in young patients with myocardial infarction under conditions of the ambulatory rehabilitation. We examined 108 patients aged 18 to 45 years with a confirmed diagnosis of myocardial infarction with and without ST-segment elevation. Patients were monitored for 12 months after myocardial infarction. At the outpatient stage of treatment laboratory and instrumental parameters were investigated including general and biochemical



blood tests, assessment of hemostasis system parameters, daily urinary albumin excretion, echocardiography and cardiac rhythm monitoring. The assessment of the prevalence of traditional risk factors was carried out using the original questionnaire. Treatment adherence was assessed using the Morisky-Green questionnaire with additions. Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics v.23 program. Composite endpoint 12 months after myocardial infarction occurred in 24 % of cases. Mortality was 3 %, recurrent myocardial infarction developed in 4 % of cases, unstable angina pectoris – in 7 %, the need for planned revascularization was 9 %. Smoking and low adherence to statins were recognized as independent prognostic factors in this cohort.

**Keywords:** myocardial infarction, young age, prognostic factors, smoking, statins.

**For citation:** Khlynova O.V., Novikova I.A., Nekrutenko L.A., Karpunina N.S. 2021. Predictors of adverse outcomes in young post myocardial infarction patients under conditions of ambulatory rehabilitation. Challenges in Modern Medicine. 44 (3): 319–331 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-319-331.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Virani et al., 2020]. Инфаркт миокарда (ИМ) – одно из наиболее тяжелых проявлений ИБС. В последние годы на фоне роста распространенности факторов риска развития атеросклероза фиксируется увеличение числа случаев ИМ в молодом возрасте [Константинова и др., 2017; Agora et al., 2019; Wang et al., 2020]. Частота ИМ среди молодых в некоторых странах достигает 20 % [Shah et al., 2016]. Данная когорта составляет основной экономический потенциал любой страны, в связи с чем последствия ИМ в данной группе могут быть катастрофическими.

Случаи первичного ИМ среди молодого населения отражают распространенность факторов риска в популяции в целом, в то время как на развитие повторных сердечно-сосудистых катастроф в большей степени оказывает влияние качество проводимых мероприятий вторичной профилактики. Несмотря на прогресс в ведении таких пациентов частота повторных госпитализаций вследствие рецидива ИМ остается высокой и по разным данным составляет от 14 до 41,6 % [Haffner et al., 1998; Kangovi, Grande, 2011]. Развитие повторных ИМ сопровождается, как правило, более тяжелыми клиническими проявлениями и худшим прогнозом. Установлено, что такие пациенты реже получают оптимальное лечение [Сао et al., 2016; Myftiu et al., 2017]. Риск повторного ИМ наиболее высокий в течение первого года после индексного события, однако и в последующем он остается выше, чем в популяции в целом [Jernberg et al., 2015; Rapsomaniki et al., 2016]. Ряд исследований показал, что контроль над факторами риска способен улучшить долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших ИМ [Piepoli et al., 2016; Maron et al., 2018].

В связи с вышеперечисленным поиск предикторов неблагоприятного прогноза в реабилитационном периоде ИМ с учетом возрастных особенностей представляется весьма актуальным и может существенно улучшить результаты проводимых мероприятий вторичной профилактики. Тем не менее большинство исследований, затрагивающих вопросы ИМ в молодом возрасте, фокусируются лишь на изучении острого периода. Работы, посвященные изучению особенностей факторов риска и их влиянию на прогноз на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации у таких пациентов, единичны.

**Цель исследования:** выявить независимые факторы неблагоприятного прогноза у молодых пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторном этапе лечения.

## Объекты и методы исследования

В исследование последовательно включено 108 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с подтвержденным диагнозом ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, случив-

шимся в период с 01.01.2017 г. по 01.01.2019 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились острые и хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая сопутствующая соматическая патология, сахарный диабет (СД) 1 типа, психические заболевания. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Характеристика молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Characteristics of young patients with myocardial infarction

Параметр	n = 108
Средний возраст, лет Me (Q1-Q3)	41,0 (38,0–43,0)
Мужчины, n (%)	92/108 (85,2)
Женщины, n (%)	16/108 (14,2)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%)	91/108 (84,3)
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, n (%)	17/108 (15,7)
Догоспитальный тромболизис, n (%)	17/99 (17,2)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	107/108 (99,1)
Стентирование коронарных артерий, n (%)	76/107 (71,0)

Медикаментозное лечение пациентов на амбулаторном этапе представлено в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

Медикаментозное лечение молодых пациентов с инфарктом миокарда на амбулаторном этапе  
Treatment of young patients with myocardial infarction

Группа препаратов	n = 108
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	108/108 (100,0)
Блокаторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов, n (%)	108/108 (100,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	100/108 (96,2)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	68/108 (66,0)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	13/108 (12,6)
Статины, n (%)	99/108 (95,2)
Ингибиторы абсорбции холестерина, n (%)	1/108 (0,9)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	21/108 (23,1)

Все пациенты были подвергнуты трехэтапной реабилитации, включавшей стационарный, ранний стационарный реабилитационный и амбулаторно-поликлинический реабилитационный этапы. Наблюдение продолжалось в течение 12 месяцев после ИМ.

На амбулаторном этапе лечения исследовались лабораторно-инструментальные параметры, включающие общий и биохимический анализы крови, оценку показателей системы гемостаза, суточной экскреции альбумина с мочой, эхокардиографию и длительное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Оценка распространенности традиционных факторов риска ССЗ проводилась с использованием оригинальной анкеты. Приверженность к лечению оценивалась с помощью опросника Мориски – Грина с дополнениями. Все исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Жизненный статус и исходы оценивались через 12 месяцев после ИМ. Комбинированная конечная точка



включала сердечно-сосудистую смерть и/или развитие повторного ИМ, и/или нестабильной стенокардии, и/или плановой реваскуляризации в течение 12 месяцев после ИМ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD), количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального медианой (Me) и нижним и верхним квартилями (Q1-Q3), номинальные данные – абсолютными значениями и процентными долями. Факторы, влияющие на развитие комбинированной конечной точки, оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При наличии статистической значимости фактор исследовали с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. В качестве количественной меры эффекта использовался показатель относительного риска (ОР) с расчетом границ 95 % доверительного интервала (ДИ). За уровень достоверности принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Среди традиционных факторов риска у пациентов молодого возраста на амбулаторном этапе лечения наиболее широко распространены: курение (65,4 %), избыточная масса тела и ожирение (69,2 %), дислипидемия (58,9 %), артериальная гипертензия (АГ) (58,8 %), отягощенная по ранней ИБС наследственность (54,6 %) (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

Факторы риска у молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Risk factors in young patients with myocardial infarction

Параметр	n = 108
Артериальная гипертензия, n (%)	57/97 (58,8)
Дислипидемия, n (%)	43/73 (58,9)
Гиперурикемия, n (%)	2/28 (7,1)
Нормальная масса тела, n (%)	33/107 (30,8)
Избыточная масса тела, n (%)	48/107 (44,9)
Ожирение I степени, n (%)	16/107 (15,0)
Ожирение II степени, n (%)	8/107 (7,5)
Ожирение III степени, n (%)	2/107 (1,9)
Отягощенная наследственность, n (%)	53/97 (54,6)
Низкий уровень физической активности, n (%)	42/108 (38,9)
Курение, n (%)	68/104 (65,4)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8/82 (9,8)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7/82 (8,5)

По данным биохимического анализа крови у молодых пациентов на фоне проведения реабилитационных мероприятий целевые значения общего холестерина и липопротеидов низкой плотности не достигнуты (ЛПНП). В 45,5 % случаев отмечалась высокая экскреция альбумина с мочой (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Биохимические показатели у молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Biochemical parameters in young patients with myocardial infarction

Параметр	n = 108
Глюкоза, ммоль/л (M ± SD)	5,7 ± 0,4
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л (M ± SD)	27,0 ± 13,1
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л (M ± SD)	26,7 ± 10,2
Креатинин, мкмоль/л (M ± SD)	94,6 ± 16,5
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> Me (Q1-Q3)	95,0 (81,0–103,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л Me (Q1-Q3)	330,5 (298,0–372,9)
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	4,0 ± 1,2
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л (M ± SD)	2,1 ± 0,8
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л Me (Q1-Q3)	1,1 (1,0–1,3)
Триглицериды, ммоль/л (M ± SD)	1,8 ± 1,1
Высокая экскреция альбумина с мочой, n (%)	10/22 (45,5)

Показатели системы гемостаза у большинства пациентов находились в пределах нормальных значений (табл. 5).

Таблица 5

Table 5

Показатели системы гемостаза у молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Indicators of the hemostasis system in young patients with myocardial infarction

Параметр	n = 108
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с (M ± SD)	29,2 ± 3,9
Протромбиновое время, с (M ± SD)	13,7 ± 0,9
Тромбиновое время, с (M ± SD)	15,8 ± 1,5
Фибриноген, г/л (M ± SD)	3,1 ± 0,6
Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, с Me (Q1-Q3)	10,2 (10,0–10,4)
Агрегация тромбоцитов с ристомицином, % Me (Q1-Q3)	67,0 (65,0–68,0)
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин Me (Q1-Q3)	10,0 (9,0–12,0)

По данным эхокардиографии в 41,9 % случаев на амбулаторном этапе лечения у молодых пациентов сохранялись зоны локальной асинергии, у 16,3 % сформировалась хроническая аневризма сердца, у 18 % – систолическая дисфункция (табл. 6).

Таблица 6

Table 6

Эхокардиографические показатели у молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Echocardiographic parameters in young patients with myocardial infarction

Параметр	n = 108
Индекс конечно-диастолического объема, мл/м <sup>2</sup> Me (Q1-Q3)	64,9 (56,4–92,9)
Индекс конечно-систолического объема, мл/м <sup>2</sup> Me (Q1-Q3)	23,6 (22,1–36,2)
Диаметр левого предсердия, мм Me (Q1-Q3)	37,0 (34,0–40,0)
Диаметр правого желудочка, мм Me (Q1-Q3)	26,0 (24,0–28,0)
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup> (M ± SD)	105,3 ± 22,7
Относительная толщина стенок Me (Q1-Q3)	0,4 (0,4–0,5)
Гипо-, акинезы, n (%)	18/43 (41,9)
Аневризма левого желудочка, n (%)	7/43 (16,3)
Фракция выброса левого желудочка, % Me (Q1-Q3)	58,0 (52,0–62,0)
Систолическая дисфункция, n (%)	9/50 (18,0)
Диастолическая дисфункция, n (%)	28/47 (59,6)

У каждого пятого пациента наблюдался дезадаптивный тип ремоделирования сердца – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (см. рисунок).



Рис. 1. Типы ремоделирования левого желудочка у молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Fig. 1. Types of left ventricular remodeling in young patients with myocardial infarction

По результатам длительного мониторинга ЭКГ в когорте молодых пациентов не достигались целевые значения частоты сердечных сокращений, у трети имелась частая желудочковая экстрасистолия с трансформацией у каждого десятого в пробежки желудочковой тахикардии. В 12,5 % случаев сохранялись эпизоды ишемической депрессии сегмента ST (табл. 7).

Таблица 7  
Table 7

Показатели длительного мониторинга электрокардиограммы у молодых пациентов с инфарктом миокарда  
Holter monitor parameters in young patients with myocardial infarction

Параметр	n = 108
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин (M ± SD)	72,5 ± 6,7
Частая наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	2/34 (5,9)
Частая желудочковая экстрасистолия, n (%)	10/33 (30,3)
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	1/22 (4,5)
Желудочковая тахикардия, n (%)	2/22 (9,1)
Ишемическая депрессия сегмента ST, n (%)	4/32 (12,5)

В группе пациентов молодого возраста в целом наблюдалась высокая приверженность к приему рекомендованных лекарственных препаратов. Несколько ниже была приверженность к приему статинов – 82,8 % (табл. 8).

Таблица 8  
Table 8

Приверженность молодых пациентов к лечению  
Treatment adherence of young patients

Параметр	n = 108
Ацетилсалициловая кислота	103/104 (99,0)
Блокаторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов	88/96 (91,7)
Бета-адреноблокаторы	95/100 (95,0)
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	70/81 (86,4)
Статины	82/99 (82,8)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	19/21 (90,5)

Через 12 месяцев после ИМ комбинированная конечная точка наступила у 24 % молодых пациентов. Летальность составила 3 %, повторный ИМ развился в 4 % случаев, нестабильная стенокардия – в 7 %, потребность в плановой реваскуляризации составила 9 %.

С помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона были отобраны факторы, которые достоверно ассоциировались с достижением комбинированной конечной точки (табл. 9).

Таблица 9  
Table 9

Факторы, ассоциированные с достижением комбинированной конечной точки  
Factors associated with achieving the composite endpoint

Параметр	Комбинированная конечная точка (+), (n = 24)	Комбинированная конечная точка (-), (n = 76)	p
Курение, n (%)	18/24 (75,0)	42/76 (55,3)	0,017
Высокая экскреция альбумина с мочой, n (%)	6/8 (75,0)	4/14 (28,6)	0,035
Частая желудочковая экстрасистолия, n (%)	7/13 (53,8)	3/20 (15,0)	0,018
Приверженность к приему статинов, n (%)	13/23 (56,5)	63/70 (90,0)	0,000

Данные факторы в дальнейшем были исследованы с помощью логистической регрессии. Для них также был рассчитан ОР (табл. 10).

Таблица 10  
Table 10

Факторы, ассоциированные с достижением комбинированной конечной точки по данным однофакторного регрессионного анализа  
Factors associated with achieving the composite endpoint according to univariate regression analysis

Фактор	OR	95 % ДИ	p
Курение	3,11	1,04–9,32	0,024
Высокая экскреция альбумина с мочой	2,86	0,82–9,92	0,046
Частая желудочковая экстрасистолия	1,84	1,00–3,41	0,024
Приверженность к приему статинов	0,23	0,10–0,53	0,001



Таким образом, независимыми факторами, достоверно ассоциирующимися с достижением комбинированной конечной точки на амбулаторном этапе лечения у молодых пациентов, явились курение и низкая приверженность к приему статинов.

Прогноз пациентов с ИМ во многом зависит от контроля над факторами риска [Osteresch et al., 2019]. По результатам нашего исследования, у пациентов молодого возраста на амбулаторном этапе лечения, несмотря на проведение реабилитационных мероприятий, сохраняется целый ряд модифицируемых факторов риска, среди которых наиболее распространены курение (65,4 %), избыточная масса тела и ожирение (69,2 %), дислипидемия (58,9 %), АГ (58,8 %), отягощенная по ранней ИБС наследственность (54,6 %). Наши данные согласуются с данными других авторов. Так, среди наиболее распространенных факторов риска у молодых пациентов P. Trzeciak и соавт. отмечают курение, АГ и дислипидемию [Trzeciak et al., 2017]. Подобные данные представлены также в исследовании S. Yandrapalli и соавт., причем отмечается, что как минимум один фактор риска присутствовал у 90,3 % молодых пациентов [Yandrapalli et al., 2019]. Большинство авторов относят курение и дислипидемию к особенностям факторов риска ИМ именно в молодом возрасте [Singh et al., 2018]. По данным нашего исследования, у 45,5 % молодых пациентов отмечается высокая экскреция альбумина с мочой, которая является маркером раннего сосудистого старения, что косвенно подтверждает длительное воздействие факторов риска на данную когорту. В ряде работ установлена взаимосвязь высокой экскреции альбумина с мочой с такими факторами риска, как курение, АГ, СД 2 типа, дислипидемия и малоактивный образ жизни [Wang et al., 2013; Nao et al., 2015].

Через 12 месяцев после ИМ показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также фибринолитической системы находились в пределах нормальных значений, что наиболее вероятно обусловлено оптимизацией функции эндотелия и нормализацией агрегации тромбоцитов вследствие высокой приверженности к приему антитромботической терапии и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

По данным эхокардиографии, на амбулаторном этапе лечения, несмотря на проведенную реваскуляризацию, почти у половины молодых пациентов сохраняются зоны локальной асинергии, практически у каждого пятого сформировались хроническая аневризма сердца, систолическая дисфункция и дезадаптивный тип ремоделирования сердца. Данные структурно-функциональные изменения создают субстрат для формирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В ряде работ продемонстрировано, что снижение фракции выброса, а также нарушение механики левого желудочка способствуют проявлению электрической нестабильности миокарда [Кузнецов и др., 2015; D'Elia et al., 2015]. По нашим данным, желудочковые нарушения ритма развились у трети пациентов, включенных в исследование.

Пациенты молодого возраста в течение первого года после ИМ имеют неблагоприятный прогноз: частота развития комбинированной конечной точки составила 24 %. У 3 % пациентов наступил летальный исход вследствие осложнений повторного ИМ, что сопоставимо с данными P. Trzeciak и соавт., в работе которых годовая летальность у молодых колебалась от 2,1 до 3,4 %. При этом частота повторного ИМ в данной когорте по результатам нашего исследования была несколько выше – 4 % против 1,3–3,9 % в работе польских авторов [Trzeciak et al., 2017].

Независимыми факторами неблагоприятного прогноза у молодых пациентов, находящихся на амбулаторном этапе лечения, признаны курение и низкая приверженность к приему статинов. По данным нашего исследования, курение в 3,11 раза повышало риск наступления неблагоприятного исхода. В работах отечественных авторов также была установлена взаимосвязь курения у пациентов молодого возраста с риском развития летального исхода после ИМ [Гарганеева и др., 2017]. Углекислый газ и никотин, содержащиеся в сигаретном дыме, вызывают гипоксию в тканях, что влечет за собой спазм коронарных сосудов и увеличение вязкости крови. Длительный «стаж» курения ведет к сниже-

нию способности к вазодилатации и повышению агрегации тромбоцитов [Lee et al., 2017]. Все вышеперечисленное способствует развитию и прогрессированию ИБС. По результатам нашего исследования, приверженность к приему статинов у молодых пациентов, достигших комбинированной конечной точки, была значительно ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом. При этом в целом отмечалась хорошая переносимость данной группы препаратов: уровень трансаминаз находился в пределах референсных значений. Учитывая вклад статинов в снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, они остаются краеугольным камнем в лечении больных ИМ. Статины обладают плеiotропным эффектом, не только снижая уровень липопротеидов низкой плотности, но и ограничивая процессы воспаления, оксидантного стресса в атеросклеротической бляшке, тем самым приводя к ее стабилизации [Oesterle et al., 2017]. Учитывая, что и курение, и низкая приверженность к приему статинов являются практически полностью модифицируемыми факторами риска, при разработке и реализации программ вторичной профилактики в когорте молодых пациентов следует уделять им особое внимание.

### Заключение

Молодые пациенты, перенесшие ИМ, на фоне широкой распространенности на амбулаторном этапе лечения традиционных факторов риска и структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы имеют неблагоприятный прогноз. Наиболее часто в данной когорте пациентов встречаются курение (65,4 %), избыточная масса тела и ожирение (69,2 %), дислипидемия (58,9 %), АГ (58,8 %), отягощенная по ранней ИБС наследственность (54,6 %). На фоне проведения реабилитационных мероприятий молодые пациенты не достигают целевых значений ЛПНП. У половины пациентов отмечается высокая экскреция альбумина с мочой, маркирующая эндотелиальную дисфункцию и раннее сосудистое старение. У каждого пятого пациента наблюдается дезадаптивный тип ремоделирования сердца – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, сопровождающаяся систолической дисфункцией. У трети отмечается частая желудочковая экстрасистолия с трансформацией у каждого десятого в пробежки желудочковой тахикардии, в 12,5 % случаев сохраняются эпизоды ишемической депрессии ST. Повторные сердечно-сосудистые события у молодых пациентов, перенесших ИМ, в течение года развились в 24 % случаев. Летальность составила 3 %, повторный ИМ развился в 4 % случаев, нестабильная стенокардия – в 7 %, потребность в плановой реваскуляризации составила 9 %. Независимыми прогностическими факторами в данной когорте признаны курение и низкая приверженность к приему статинов.

### Список литературы

1. Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кужелева Е.А. 2017. Предикторы летального исхода острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста. Клиническая медицина, 95 (8): 713–718.
2. Константинова Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. 2017. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания. Клиницист, 11 (1): 10–15.
3. Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В., Юркина Ю.А., Лыкасова Е.А., Нохрина О.Ю., Криночкин Д.В., Колунин Г.В., Горбатенко Е.А., Визнер Л.Р., Кутрунов В.Н., Дьячков С.М. 2015. Прогнозирование риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарную ангиографию. Сибирский медицинский журнал, 30 (1): 105–111.
4. Arora S., Stouffer G.A., Kucharska-Newton A.M., Qamar A., Vaduganathan M., Pandey A., Porterfield D., Blankstein R., Rosamond W.D., Bhatt D.L., Caughey M.C. 2019. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 139 (8): 1047–1056.
5. Cao C.F., Li S.F., Chen H., Song J.X. 2016. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *J. Geriatr. Cardiol.*, 13 (10): 836–839.



6. D'Elia N., D'hooge J., Marwick T.H. 2015. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 8 (12): 1430–1443.
7. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 339 (4): 229–234.
8. Hao G., Wang Z., Zhang L., Chen Z., Wang X., Guo M., Tian Y., Shao L., Zhu M. 2015. Prevalence of microalbuminuria among middle-aged population of China: a multiple center cardiovascular epidemiological study. *Angiology*, 66 (1): 49–56.
9. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. 2015. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur. Heart J.*, 36 (19): 1163–1170.
10. Kangovi S., Grande D. 2011. Hospital readmissions – not just a measure of quality. *JAMA*, 306 (16): 1796–1797.
11. Lee W., Hwang S.H., Choi H., Kim H. 2017. The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008–2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiol Health*, e2017026.
12. Maron D.J., Mancini G.B.J., Hartigan P.M., Spertus J.A., Sedlis S.P., Kostuk W.J., Berman D.S., Teo K.K., Weintraub W.S., Boden W.E. COURAGE Trial Group. 2018. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72 (19): 2297–2305.
13. Myftiu S., Sulo E., Burazeri G., Daka B., Sharka I., Shkoza A., Sulo G. 2017. Clinical Profile and Management of Patients with Incident and Recurrent Acute Myocardial Infarction in Albania – a Call for More Focus on Prevention Strategies. *Zdr Varst.*, 56 (4): 236–243.
14. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. 2017. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ. Res.* 120 (1): 229–243.
15. Osteresch R., Fach A., Schmucker J., Eitel I., Langer H., Hambrecht R., Wienbergen H. 2019. Long-Term Risk Factor Control After Myocardial Infarction-A Need for Better Prevention Programmes. *J. Clin. Med.*, 8 (8): 1114.
16. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 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). *Eur. Heart J.*, 37 (29): 2315–2381.
17. Rapsomaniki E., Thuresson M., Yang E., Blin P., Hunt P., Chung S.C., Stogiannis D., Pujades-Rodriguez M., Timmis A., Denaxas S.C., Danchin N., Stokes M., Thomas-Delecourt F., Emmas C., Hasvold P., Jennings E., Johansson S., Cohen D.J., Jernberg T., Moore N., Janzon M., Hemingway H. 2016. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*, 2 (3): 172–183.
18. Shah N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. 2016. Myocardial infarction in the «young»: Risk factors, presentation, management and prognosis. *Heart. Lung. Circ.*, 25 (10): 955–960.
19. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D., Baez J., Cawley M., Klein J., Hainer J., Plutzky J., Cannon C.P., Nasir K., Di Carli M.F., Bhatt D.L., Blankstein R. 2018. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YOUNG-MI registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71 (3): 292–302.
20. Trzeciak P., Gierlotka M., Polonski L., Gąsior M. 2017. Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009–2013: an analysis from the PL- ACS registry. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 127 (10): 666–673.
21. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., VanWagner L.B.,

Tsao C.W. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. 2020. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 141 (9): e139–e596.

22. Wang J., Li L., Ma N., Zhang X., Qiao Y., Fang G., Li G., Zhong T. 2020. Clinical investigation of acute myocardial infarction according to age subsets. *Exp. Ther. Med.*, 20 (5): 120.

23. Wang Y., Yuan A., Yu C. 2013. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 6 (10): 973–978.

24. Yandrapalli S., Nabors C., Goyal A., Aronow W.S., Frishman W.H. 2019. Modifiable risk factors in young adults with first myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73 (5): 573–584.

## References

1. Garganeeva A.A., Borel K.N., Okrugin S.A., Kuzheleva E.A. 2017. Prediktory letal'nogo isxoda ostrogo infarkta miokarda u pacientov molodogo vozrasta [Predictors of lethality in young patients with acute myocardial infarction]. *Klin. med.*, 95 (8): 713–718.

2. Konstantinova E.V., Balayan N.M., Shostak N.A. 2017. Infarkt miokarda u molodyx: prichiny i prognoz zabolevaniya [Myocardial infarction in young patients: causes and prognosis]. *The Clinician*, 11 (1): 10–15.

3. Kuznetsov V.A., Todosiychuk V.V., Yurkina Yu.A., Lykasova E.A., Nokhrina O.Yu., Krinochkin D.V., Kolunin G.V., Gorbatenko E.A., Vizner L.R., Kutrunov V.N., D'yachkov S.M. 2015. Prognozirovanie riska razvitiya zheludochkovyx aritmij vy'sokix gradacij u pacientov, napravlennyx na koronarную angiografiyu [Prediction of high-grade ventricular arrhythmias in patients referred for the coronary angiography]. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 30 (1): 105–111.

4. Arora S., Stouffer G.A., Kucharska-Newton A.M., Qamar A., Vaduganathan M., Pandey A., Porterfield D., Blankstein R., Rosamond W.D., Bhatt D.L., Caughey M.C. 2019. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 139 (8): 1047–1056.

5. Cao C.F., Li S.F., Chen H., Song J.X. 2016. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *J. Geriatr. Cardiol.*, 13 (10): 836–839.

6. D'Elia N., D'hooge J., Marwick T.H. 2015. Association Between Myocardial Mechanics and Ischemic LV Remodeling. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 8 (12): 1430–1443.

7. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 339 (4): 229–234.

8. Hao G., Wang Z., Zhang L., Chen Z., Wang X., Guo M., Tian Y., Shao L., Zhu M. 2015. Prevalence of microalbuminuria among middle-aged population of China: a multiple center cardiovascular epidemiological study. *Angiology*, 66 (1): 49–56.

9. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., Hjelm H., Thuresson M., Janzon M. 2015. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur. Heart J.*, 36 (19): 1163–1170.

10. Kangovi S., Grande D. 2011. Hospital readmissions – not just a measure of quality. *JAMA*, 306 (16): 1796–1797.

11. Lee W., Hwang S.H., Choi H., Kim H. 2017. The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008–2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiol Health*, e2017026.

12. Maron D.J., Mancini G.B.J., Hartigan P.M., Spertus J.A., Sedlis S.P., Kostuk W.J., Berman D.S., Teo K.K., Weintraub W.S., Boden W.E. COURAGE Trial Group. 2018. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 72 (19): 2297–2305.

13. Myftiu S., Sulo E., Burazeri G., Daka B., Sharka I., Shkoza A., Sulo G. 2017. Clinical Profile and Management of Patients with Incident and Recurrent Acute Myocardial Infarction in Albania – a Call for More Focus on Prevention Strategies. *Zdr Varst.*, 56 (4): 236–243.

14. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. 2017. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ. Res.* 120 (1): 229–243.

15. Osteresch R., Fach A., Schmucker J., Eitel I., Langer H., Hambrecht R., Wienbergen H. 2019. Long-Term Risk Factor Control After Myocardial Infarction-A Need for Better Prevention Programmes. *J. Clin. Med.*, 8 (8): 1114.



16. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 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). *Eur. Heart J.*, 37 (29): 2315–2381.
17. Rapsomaniki E., Thureson M., Yang E., Blin P., Hunt P., Chung S.C., Stogiannis D., Pujades-Rodriguez M., Timmis A., Denaxas S.C., Danchin N., Stokes M., Thomas-Delecourt F., Emmas C., Hasvold P., Jennings E., Johansson S., Cohen D.J., Jernberg T., Moore N., Janzon M., Hemingway H. 2016. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*, 2 (3): 172–183.
18. Shah N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. 2016. Myocardial infarction in the «young»: Risk factors, presentation, management and prognosis. *Heart. Lung. Circ.*, 25 (10): 955–960.
19. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D., Baez J., Cawley M., Klein J., Hainer J., Plutzky J., Cannon C.P., Nasir K., Di Carli M.F., Bhatt D.L., Blankstein R. 2018. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YOUNG-MI registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71 (3): 292–302.
20. Trzeciak P., Gierlotka M., Polonski L., Gąsior M. 2017. Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009–2013: an analysis from the PL-ACS registry. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 127 (10): 666–673.
21. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., VanWagner L.B., Tsao C.W. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2020. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 141 (9): e139–e596.
22. Wang J., Li L., Ma N., Zhang X., Qiao Y., Fang G., Li G., Zhong T. 2020. Clinical investigation of acute myocardial infarction according to age subsets. *Exp. Ther. Med.*, 20 (5): 120.
23. Wang Y., Yuan A., Yu C. 2013. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 6 (10): 973–978.
24. Yandrapalli S., Nabors C., Goyal A., Aronow W.S., Frishman W.H. 2019. Modifiable risk factors in young adults with first myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73 (5): 573–584.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Хлынова Ольга Витальевна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинского университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

**Olga V. Khlynova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

**Новикова Ирина Александровна**, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ФГБУ «ФЦССХ им. С.Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь, Россия

**Irina A. Novikova**, Candidate of Medical Sciences, Cardiologist at S.G. Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm, Russia



**Некрутенко Людмила Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинского университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

**Ludmila A. Nekrutenko**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

**Карпунина Наталья Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинского университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия

**Natalia S. Karpunina**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia



УДК: 616.127-005.8  
DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-332-342

## **Клинико-anamnestic, laboratory-instrumental, structural and functional peculiarities of older age patients 6 months after myocardial infarction**

**Букатов В.В.**

ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова 8/9;  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85  
E-mail: v.bukatoff@yandex.ru

**Аннотация.** В данной работе рассматриваются клинико-anamnestic, лабораторно-инструментальные, структурно-функциональные характеристики пациентов, а также особенности повышения концентрации маркеров фиброза миокарда у старших возрастных групп, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, через 6 месяцев после реваскуляризации методом чрескожного коронарного вмешательства. В исследовании доказано ухудшение гемодинамических показателей сердца через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста в виде увеличения частоты сердечных сокращений на 1,2 %, в то время как у пациентов среднего и пожилого возраста происходит снижение частоты сердечных сокращений на 20–25 % ( $p < 0,05$ ). Независимо от возраста пациентов отмечается ухудшение функции почек в виде увеличения концентрации креатинина крови на 15–25 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), что связано с гипоперфузией кровотока по почечной ткани вследствие снижения сердечного выброса. У пациентов среднего и пожилого возрастов определено улучшение систолической функции миокарда левого желудочка ввиду роста показателя фракции выброса на 5–6 % до значений относительной сохранной фракции выброса (50–60 %), однако у пациентов старческого возраста отсутствует прирост фракции выброса, которая остается в пограничных значениях (40–50 %) ( $p < 0,05$ ). Определено сохранение высоких концентраций ММП-9 у пациентов старческого возраста через 6 месяцев после перенесенного инфаркта, превышающие референсные значения на 80 %, при нормализации у пациентов среднего и пожилого возраста ( $p < 0,05$ ). Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к назначаемой медикаментозной терапии, дальнейшей тактики лечения у пациентов старческого возраста.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, матриксные металлопротеиназы, пациенты пожилого и старческого возраста.

**Для цитирования:** Букатов В.В. 2021. Клинико-anamnestic, лабораторно-инструментальные, структурно-функциональные особенности пациентов старших возрастных групп через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 332–342. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-332-342.

---

## **Clinical-anamnestic, laboratory-instrumental, structural and functional peculiarities of older age patients 6 months after myocardial infarction**

**Vladislav V. Bukatov**

Belgorod regional hospital Prelate Ioasaf,  
8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia;  
Belgorod National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia  
E-mail: v.bukatoff@yandex.ru

**Abstract.** Acute myocardial infarction is one of the most studied diseases, however, despite many clinical studies, elderly patients remain an unexplored group of patients, since they are often a criterion for exclusion from clinical trials. Paper reveals clinical-anamnestic, laboratory-instrumental, structural and functional characteristics of patients, as well as the peculiarities of an increase in the concentration of markers of myocardial fibrosis in older age groups who have undergone acute coronary syndrome with ST-segment elevation, 6 months after underwent revascularization by percutaneous coronary intervention are considered. Data obtained from our own prospective, open, controlled study which lasted from the onset of myocardial infarction to 6 months after. The text provides the characteristic features of patients of older age groups, their distinctive characteristics from middle-aged patients, and also explains these features based on the data obtained in the study. The paper also presents the results of the concentration of markers of myocardial damage (MMP-9), and the difference in the increase between elderly patients and younger groups is proved. The study proved a decrease in heart rate in middle-aged and elderly patients by 20–25 %, and an increase by 1.2 % in elderly patients 6 months after myocardial infarction. Regardless of the age of the patients, there is a deterioration in renal function due to an increase in blood creatinine concentration by 15–25 % ( $p < 0,05$ ), which is associated with hypoperfusion of blood flow through the renal tissue due to a decrease in cardiac output. In middle-aged and elderly patients, an improvement in the systolic function of the left ventricular myocardium was determined due to an increase in the ejection fraction by 5–6 % to the values of the relative intact ejection fraction (50–60 %), however, in elderly patients there is no increase in the ejection fraction, which remains at the values borderline values (40–50 %) ( $p < 0,05$ ). The preservation of high concentrations of MMP-9 in elderly patients 6 months after a heart attack was determined, exceeding the reference values by 50 %, with normalization in middle-aged and elderly patients ( $p < 0,05$ ). All of the above indicates the need for an individual approach to the prescribed drug therapy, further treatment tactics in elderly patients, which indicates the need for an individual approach to prescribed drug therapy, further treatment tactics in elderly patients.

**Keywords:** myocardial infarction, myocardial remodeling, chronic heart failure, matrix metalloproteinases, elderly and senile patients.

**For citation:** Bukatov V.V. 2021. Clinical-anamnestic, laboratory-instrumental, structural and functional peculiarities of older age patients 6 months after myocardial infarction. *Challenges in Modern Medicine*. 44 (3): 332–342 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-332-342.

## Введение

С учетом роста общей продолжительности жизни в популяции увеличивается количество пациентов пожилого и старческого возраста, выживших после острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) [Осипова и др., 2020]. Благодаря достигнутому технологическому прогрессу, успешным методам реваскуляризации миокарда у пациентов ОКСпST старших возрастных увеличивается процент выживших пациентов и, как следствие, растет число больных с ремоделированным миокардом. Сложности в предполагаемых исходах ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ОКСпST, первоначально связаны с тем, что количество исследований, определяющих отдаленные исходы (6 и более месяцев), у репрезентативных выборок больных крайне ограничено [Wojtkowska et al., 2017]. Остаются неизученными особенности клинико-анамнестических данных, лабораторно-инструментальных показателей, структурно-функциональных характеристик ремоделирования сердца, уровень повышения концентрации маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1) у пациентов старших возрастных групп на модели ОКСпST, которая лежит в основе механизмов патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Han-Yang Chen et al., 2015].



## Объекты и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии № 2 ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород. Поведено продольное, проспективное, когортное, рандомизированное исследование. В исследование включено 132 человека, из которых 132 человека больных ОКСпСТ в возрасте от 45 до 82 лет (средний возраст пациентов составил  $(65,9 \pm 15,3)$  года). Больные распределены на 3 группы в зависимости от возраста (48 пациентов среднего возраста, 44 – пожилого, 40 – старческого).

*Критерии включения в исследование:* ОКСпСТ с успешной реваскуляризацией миокарда методом ЧКВ в первые сутки от начала заболевания.

*Критерии исключения:* ОКС без подъема сегмента ST, сопутствующие острые воспалительные, онкологические, хронические заболевания в стадии обострения; перенесенные оперативные вмешательства в последние полгода.

Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно на обеих руках. Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12-ти отведениях регистрировалась с помощью 12-канального электрокардиографа SCHILLER AT-1 (2004). На ЭКГ определялись: интервал QT (мс), частота сердечных сокращений (ЧСС), ширина комплекса QRS (мс). Эхокардиография выполнялась на эхокардиографе «PHILIPS Envisor C» (США, 2005) по общепринятой методике [Ertaş et al., 2016]. Определялись структурные характеристики: конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ. Функциональные характеристики: ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ изучалась по определению скорости раннего (Е) и предсердного (А) потока и их соотношения (Е/А), отношение максимальной скорости быстрого наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения латеральной части митрального кольца (Е/Е') и времени замедления потока раннего диастолического наполнения DT. Коронароангиография проводилась на ангиографическом комплексе «Innova 3100» (General Electric Medical Systems, США). Критерием многососудистого поражения было поражение двух основных артерий свыше 70 % стеноза, либо одной основной и двух дополнительных ветвей. Определение концентрации ТИМП-1 и ММП-9 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием высокочувствительных наборов High sensitiviti tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (H) (ELISA Kit, США), Human MMP-9 (ELISA Kit, США).

## Результаты

***Динамика клинико-anamnestических показателей у пациентов разных возрастных групп за период от дебюта инфаркта до конца 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации.*** В нашей работе мы оценивали динамику гемодинамических показателей (АД, ЧСС) у пациентов разных возрастных групп от момента развития ОКСпСТ к 6 месяцам после успешной реваскуляризации.

У пациентов среднего возраста наблюдается достоверно значимое снижение систолического АД [Pu et al., 2017] на 12,7 % – с 149,4 мм рт. ст. до 130 мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ), у пациентов пожилого возраста АД систолическое снизилось на 8,5 % – со 140,9 мм рт. ст. до 128 мм рт. ст., однако снижение оказалось недостоверным ( $p > 0,05$ ), у пациентов старческого возраста АД систолическое снизилось на 12 % – с 150,2 мм рт. ст. до 132 мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ).

Уровень АД диастолического у пациентов среднего возраста снизился на 8,5 % – с 91 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ), у пациентов пожилого возраста АД диастолическое снизилось на 1,2 % – с 81,3 мм рт. ст. до 80 мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ), у пациентов старче-

ского возраста АД диастолическое снизилось на 2,3 % – с 87,6 мм рт. ст. до 85 мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ).

ЧСС у пациентов среднего возраста снизилась на 12,8 % – с 78,6 ударов/минуту до 68,0 ударов/минуту ( $p < 0,05$ ), у пациентов пожилого возраста ЧСС снизилась на 9,5 % – с 73,7 ударов/минуту до 66 ударов/минуту ( $p < 0,05$ ), у пациентов старческого возраста ЧСС, в отличие от пациентов пожилого и среднего возраста, повысилась на 2,56 % – с 78,5 ударов/минуту до 80 ударов/минуту, при этом в группе пациентов старческого возраста не происходит достижение целевых цифр ЧСС [Kotseva et al., 2016].

**Динамика лабораторно-инструментальных изменений у пациентов разных возрастных групп за период от дебюта инфаркта до конца 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации.** Анализы динамики электрокардиограммы, лабораторных показателей позволяют судить о развитии миокардиального фиброза [Yong-Gang Sui et al 2019] почечной функции и оценивать изменения в липидном профиле [Yudi et al., 2016]. В нашей работе мы проанализировали динамику этих факторов.

Показатели воспаления, а именно лейкоциты, у пациентов среднего возраста снизились на 27,2 % – с  $11,57 \times 10^9$  до  $8,38 \times 10^9$  ( $p = 0,023$ ), в то же время у пациентов пожилого возраста снижение составило 35,3 % – с  $11,3 \times 10^9$  до  $7,1 \times 10^9$  ( $p = 0,01$ ), у пациентов старческого возраста снижение составило 34,2 % – с  $11,0 \times 10^9$  до  $7,23 \times 10^9$  ( $p = 0,03$ ). Уровень креатинина как маркера почечной дисфункции [Deckers et al 2017] показал достоверно значимое увеличение в группе пациентов среднего возраста: на 25,3 % – с 71,2 мкмоль/л до 89,0 мкмоль/л ( $p = 0,005$ ), пожилого: на 24,8 % – с 77,3 мкмоль/л до 96,1 мкмоль/л ( $p = 0,04$ ) и старческого: на 25 % – с 80,6 мкмоль/л до 100,1 мкмоль/л ( $p = 0,01$ ). Показатели липидограммы распределились следующим образом: значения общего холестерина показали положительную динамику во всех возрастах – у пациентов среднего возраста холестерин через 6 месяцев лечения снизился на 40 % (с 5,46 ммоль/л до 3,6 ммоль/л) ( $p = 0,006$ ), у пожилых пациентов снижение холестерина составило 22,6 % (с 5,18 ммоль/л до 3,87 ммоль/л) ( $p = 0,01$ ), а у пациентов старческого возраста снижение холестерина составило 14,7 % (с 4,89 до 4,17) ( $p < 0,05$ ). Концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов среднего возраста снизилась на 30,3 % (с 3,52 ммоль/л до 2,09 ммоль/л) ( $p = 0,003$ ). У пожилых пациентов снижение составило 25,3 % (с 3,39 ммоль/л до 2,24 ммоль/л) ( $p > 0,05$ ), в то время как у пациентов старческого возраста показатель ЛПНП снизился на 18 % (с 3,28 ммоль/л до 2,46 ммоль/л) ( $p < 0,05$ ). В то же время целевых значений ЛПНП (менее 1,7 ммоль/л) достигли 29,6 % пациентов средних лет, 27,2 % пожилых и 20,0 % пациентов старческого возраста. Динамика липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) распределилась следующим образом: у пациентов среднего возраста ЛПВП снизились на 14,6 % (с 1,09 ммоль/л до 0,93 ммоль/л) ( $p < 0,005$ ). У пациентов пожилого возраста ЛПНВ снизилось на 13,5 % (с 1,18 до 1,02 ммоль/л) ( $p = 0,006$ ), у пациентов старческого возраста снижение составило 5,9 % (с 1,19 до 1,12 ммоль/л) ( $p > 0,05$ ). [Levine et al., 2014]. У пациентов среднего и старческого возраста ширина комплекса QRS как показатель внутри-желудочковой проводимости не показала значимой динамики ( $p > 0,05$ ), однако у пациентов пожилого возраста отмечает уменьшение ширины комплекса QRS на 15,1 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

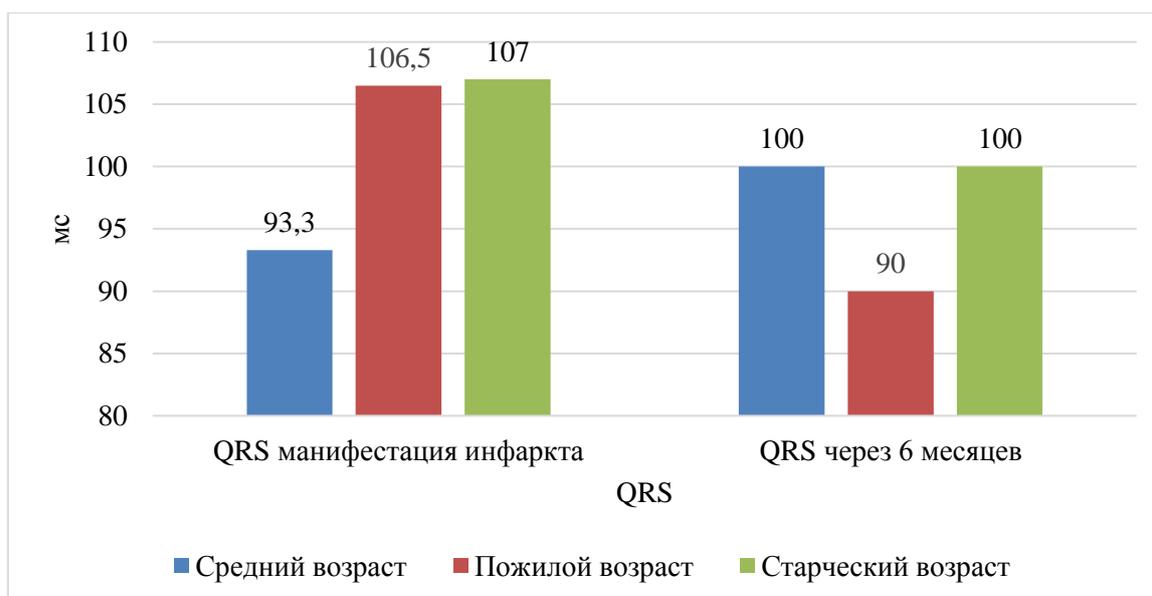


Рис. 1. Динамика QRS за период от начала развития ОКСпСТ до конца 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов разных возрастных групп  
Fig. 1. QRS dynamics for the period from the beginning of STEMI until the end of 6 months after revascularization in middle-aged, elderly and senile patients

**Динамика структурно-функциональных изменений у пациентов разных возрастных групп в период от дебюта инфаркта до конца 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации.** Изменения показателей ультразвукового исследования сердца являются самыми важными критериями оценки структуры и функции сердца после перенесенного инфаркта [Gu et al., 2019]. В нашей работе мы провели анализ основных показателей. Динамика структурных показателей миокарда ЛЖ через 6 месяцев от перенесенного инфаркта представлена в таблице.

Динамика функциональных показателей ЭхоКГ за период от начала развития ОКСпСТ до полугода после реваскуляризации у пациентов разных возрастных групп Me (Q<sub>25</sub> %, Q<sub>75</sub> %)  
Dynamics of functional parameters of echocardiography over the period from the onset of STEMI development to half a year after revascularization in patients of different age groups Me (Q<sub>25</sub> %, Q<sub>75</sub> %)

Возраст	Показатели	ОКСпСТ	6 месяцев	%	p
Средний	ФВ %	48,3 [43,5; 51,5]	52,0 [46,5; 56,0]	7,5	0,01
	УО мл	57,2 [48,2; 64,8]	65,5 [60,0; 72,0]	14,3	0,001
	Е/А	0,77 [0,51; 0,86]	0,89 [0,7; 1,15]	15,5	0,03
	DT мс	212,1 [191,0; 244,0]	204,0 [180,0; 228,0]	-3,8	0,3
	Е/е'	10,3 [10,3; 11,4]	9,0 [7,6; 10,5]	-12,7	0,001
Пожилой	ФВ %	47,5 [43,8; 50,0]	50,5 [43,5; 56,0]	6,2	0,03
	УО мл	54,4 [48,0; 58,8]	59,0 [52,0; 66,2]	8,3	0,008
	Е/А	0,72 [0,60; 0,76]	0,77 [0,67; 0,88]	6,9	0,01
	DT мс	214,8 [190,0; 241,0]	231,0 [187,0; 248,0]	7,5	0,44
	Е/е'	9,7 [9,4; 11,4]	8,9 [7,6; 11,5]	-7,6	0,01
Старческий	ФВ %	47,1 [46,2; 50,8]	47,5 [44,0; 55,0]	0,8	0,43
	УО мл	51,0 [41,2; 60,8]	51,0 [41,8; 71,0]	0	0,21
	Е/А	0,84 [0,55; 0,72]	0,62 [0,58; 0,70]	-26,1	0,008
	DT мс	248,2 [216,0; 285,0]	234,0 [183,0; 286,0]	-5,7	0,7
	Е/е'	9,7 [8,8; 11,5]	8,0 [7,40; 9,10]	16,7	0,003

Определено, что КДОлж показал значимый рост через 6 месяцев от инфаркта в группах среднего и пожилого возрастов ( $p < 0,05$ ), однако в группе больных старческого роста динамика оказалась незначимой ( $p > 0,05$ ). В группе среднего возраста КДОлж вырос на 16,01 % – с 115,5 мл до 134 мл, в группе пожилых пациентов КДОлж вырос на 11,01 % – с 114,4 мл до 127 мл, в группе больных старческого возраста КДОлж увеличился на 5,94 % – с 107,6 мл до 114 мл.

Через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ у пациентов среднего и пожилого возраста установлен рост ФВ ЛЖ до значений сохранной ФВ (50,5 и 52 % соответственно), у пациентов среднего возраста ФВ ЛЖ выросла на 7,5 % ( $p = 0,01$ ), у пожилых пациентов – на 6,2 % ( $p = 0,03$ ), однако у пациентов старческого возраста ФВ ЛЖ осталась в пограничных значениях (47,5 %), практически не изменившись от момента дебюта ОКСпСТ (рост составил меньше 1 %) (рис. 2).

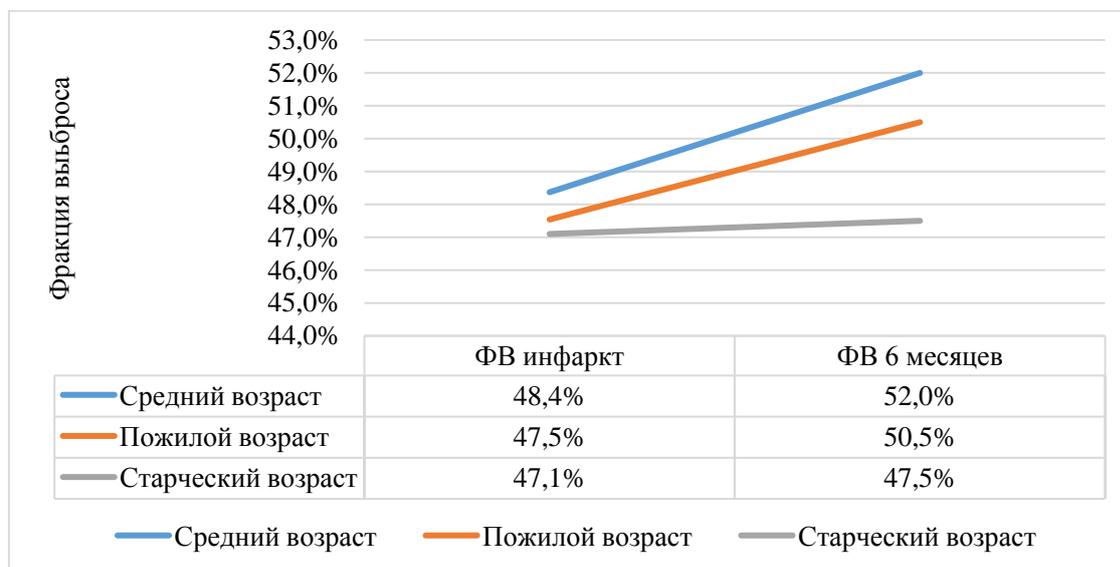


Рис. 2. Динамика ФВ за период от начала развития ОКСпСТ до конца 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов разных возрастных групп

Fig. 2. EF dynamics over the period from the onset of STEMI development until the end of 6 months after revascularization in middle-aged, elderly and senile patients

Важным представляется тот факт [Bagai et al., 2019], что у 30 % пациентов старческого возраста через 6 месяцев после перенесенного ОКСпСТ показатели ФВ ЛЖ достигли показателей сохранных значений ( $> 50$  %), у 50 % показатели ФВ остались без динамики (40–50 %), а у 20 % выявилось падение инотропной функции ЛЖ в виде уменьшения ФВ ЛЖ ( $< 40$  %); у пожилых пациентов сохранная ФВ ЛЖ через 6 месяцев от перенесенного ОКСпСТ оказалась у 54,5 %, промежуточная ФВ ЛЖ была у 27,2 %, а сниженная ФВ ЛЖ – у 19,8 %; у пациентов среднего возраста сохранная ФВ ЛЖ оказалась у 55,5 %, промежуточная – у 33,3 %, а сниженная – у 11,1 %.

Анализ динамики диастолической функции левого желудочка: у пациентов старческого возраста несколько понизилось отношение пика Е (период раннего наполнения ЛЖ) к пику А (систола предсердий, или период позднего наполнения ЛЖ), однако это снижение оказалось недостоверным. Напротив, у пожилых пациентов ( $p = 0,014$ ) и у пациентов среднего возраста ( $p = 0,03$ ) имело достоверное повышение отношения Е/А. Так, у пациентов среднего возраста отношение пика Е к пику А выросло на 15,5 % – с 0,77 к 0,89, у пожилых пациентов отношение выросло на 6,9 % с 0,72 на 0,77, у пациентов старческого возраста отношение пика Е к пику А снизилось на 26,1 % – с 0,84 к 0,62. Таким образом, у пациентов старческого возраста, в отличие от пациентов среднего и пожилого возраста,

прослеживается тенденция к уменьшению влияния вклада систолы предсердий в общую сократимость миокарда ЛЖ вследствие увеличения жесткости последнего.

**Динамика маркеров фиброза миокарда у пациентов разных возрастных групп за период от дебюта инфаркта до конца 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации.** ММП-9 и ТИМП-1 активируются в момент развития острой ишемии миокарда и их концентрация в крови резко увеличивается [Zhang et al., 2020], однако остается недостаточно изучено, насколько отличаются концентрации этих маркеров фиброза у различных возрастных групп в момент развития инфаркта миокарда в отдаленный период (6 месяцев) [Wang et al., 2018]. В нашей работе мы представили концентрацию ММП-9, ТИМП-1 и их соотношение во время развития инфаркта миокарда и их изменение спустя 6 месяцев у пациентов старческого, пожилого и среднего возрастов и проанализировали эти факторы.

ММП-9 показали значимую динамику снижения во всех возрастных группах. Так, у пациентов среднего возраста ММП-9 через 6 месяцев от перенесенного инфаркта миокарда снизились на 82,9 % с 141 нг/мл до 24 нг/мл ( $p < 0,001$ ), у пациентов пожилого возраста снижение концентрации ММП-9 через 6 месяцев от перенесенного инфаркта миокарда составило 86,8 % – с 154 нг/мл до 20,3 нг/мл ( $p < 0,001$ ), у пациентов старческого возраста показатели ММП-9 снизились на 30,4 % – с 240 нг/мл до 184 нг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

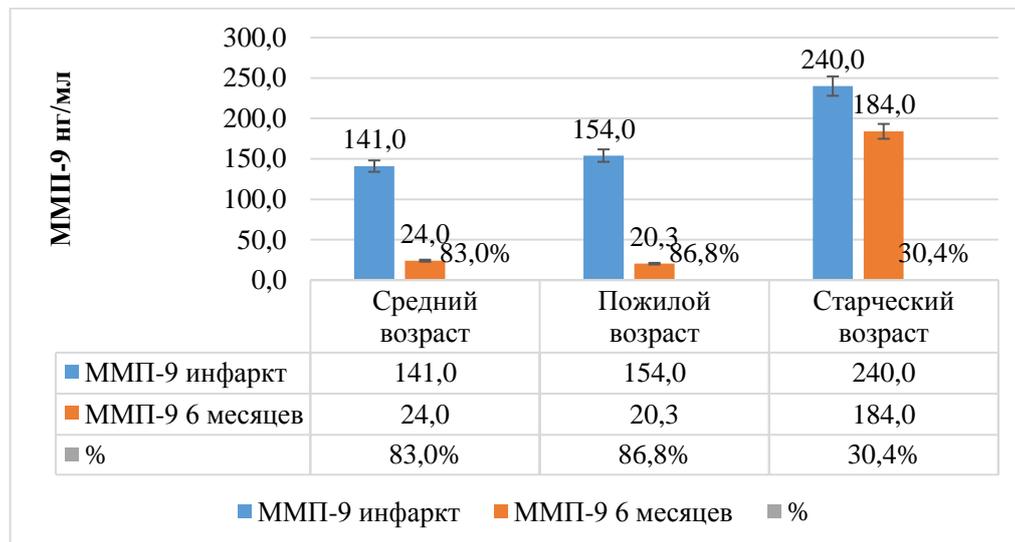


Рис. 3. Динамика ММП-9 за период от начала развития ОКСпСТ до конца 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов разных возрастных групп

Fig. 3. Dynamics of MMP-9 over the period from the onset of ST-ACS development to the end of 6 months after revascularization in middle-aged, elderly and senile patients

### Обсуждение

Мы установили, что у пациентов, независимо от возраста, через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации происходит улучшение гемодинамических показателей в виде достижения целевых цифр АД (снижение составляет 10–15 %). ЧСС также снижается у пациентов среднего и пожилого возраста (на 15–20 %), однако у пациентов старческого возраста происходит незначительный рост ЧСС через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации, что, вероятно, связано с высокой симпатической активностью в старческом возрасте [Kocayigit et al., 2019]. У пациентов пожилого возраста через 6 месяцев после перенесенной реваскуляризации отмечается уменьшение длины комплекса QRS электрокардиограммы (на 10 %), что отражает улучшение процессов внутри-желудочковой проводимости [Kalyuzhin et al., 2016], в то время как у пациентов старческого возраста комплекс QRS остается уширенным (>100 мс), что, вероятно, связано с прогрессированием интракардиального фиброза. Независимо от возраста, через 6 месяцев после перенесенного

ОКСпST у пациентов установлено ухудшение почечной функции в виде роста концентрации креатинина крови (на 20–25 мкмоль во всех возрастных группах). Определено, что систолическая функция левого желудочка показывает положительный рост в виде увеличения фракции выброса на 5–6 % до значения относительно сохранной ФВ (50–60 %) в группе пациентов среднего и пожилого возраста, в то время как у пациентов старческого возраста ФВ остается в пограничных значениях (40–50 %) [Osipova et al., 2017]. Доказано ухудшение диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов старческого возраста ввиду роста отношения Е/А, что указывает на недостаточный вклад предсердий в общую сократимость миокарда левого желудочка вследствие выраженной жесткости последнего. Установлено, что у пациентов всех возрастов в момент развития острого инфаркта миокарда происходит достоверно значимое повышение концентрации в крови ММП-9, однако у пациентов старческого возраста уровень последней преобладает над показателями в более молодых возрастных группах [Gudnadottir et al., 2019]. Через 6 месяцев происходит значимое снижение концентрации ММП-9 в группе среднего и пожилого возрастов до значений группы контроля (<80 нг/мл), в то время как в группе старческого возраста также происходит снижение концентрации ММП-9, однако в сравнении с пациентами среднего и пожилого возрастов снижение достаточно небольшое и остается выше значений группы контроля (среднее значение 141 нг/мл).

### Заключение

Пациенты старческого возраста через 6 месяцев после перенесенного ОКСпST характеризуются ростом ЧСС на 1,2 % в то время как у пациентов среднего и пожилого возраста отмечается снижение ЧСС на 15–20 % ( $p < 0,05$ ), этот факт говорит о значимом симпатическом влиянии у пациентов старческого возраста после перенесенного инфаркта миокарда. Значимых отличий в показателе АД в зависимости от возраста не наблюдается, что, вероятно, связано с грамотно подобранной антигипертензивной терапией. Независимо от возраста, через 6 месяцев после перенесенного ОКСпST пациенты характеризуются ухудшением функции почек в виде увеличения концентрации креатинина крови на 20–25 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), что обусловлено гипоперфузией почечной ткани вследствие сниженного сердечного выброса после перенесенного инфаркта. У пациентов пожилого возраста отмечается улучшение внутри-желудочковой проводимости ( $p < 0,05$ ), комплекс QRS уменьшается на 0,1 мс, в то время как у пациентов старческого возраста комплекс QRS не изменяется от начала инфаркта миокарда и остается уширенным (106 мс), эти данные свидетельствуют о далеко зашедших процессах интракардиального фиброза у пациентов старческого возраста. У пациентов среднего и пожилого возраста через 6 месяцев после перенесенного инфаркта отмечается улучшение систолической функции в виде увеличения ФВ на 5–6 % ( $p < 0,05$ ), в то время как у пациентов старческого возраста отсутствует рост ФВ. Через 6 месяцев после манифеста ОКСпST концентрация ММП-9 у пациентов старческого возраста сохраняется высокой (на 80 % выше референсных значений) ( $p < 0,05$ ), в то время как у пациентов среднего и пожилого возраста ММП-9 достигает нормальных значений, что свидетельствует о постоянной вовлеченности ММП-9 на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ в период до 6 месяцев после ОКСпST.

### Список литературы

1. Осипова О.А. Букатов В.В. 2020. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста. Научные результаты биомедицинских исследований. 6 (3): 402–416. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10.
2. Bagai A., Chen A.Y., Ude J.A., McManus D.D., Maurer M.S., Enriquez J.R., Hochman J., Goyal A., Henry T.D., Gulati M., Garratt K.N., Roe M.T., Alexander K.P. 2019. Association of Cognitive Impairment With Treatment and Outcomes in Older Myocardial Infarction Patients: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. J. Am. Heart. Assoc. 8 (17): e012929. DOI: 10.1161/JAHA.119.012929.



3. Chen H.Y., Gore J.M., Lapane K.L., Yarzebski J., Person S.D., Gurwitz J.H., Kiefe C.I., Goldberg R.J. 2015. A 35-year Perspective (1975–2009) into the Long-term Prognosis and Hospital Management of Patients Discharged from the Hospital after a First Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 116 (1): 24–29. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.035.
4. Deckers K., Schievink S.H.J., Rodriquez M.M.F. 2017. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis.* 12 (9): e0184244. DOI: 10.1371/journal.pone.0184244.
5. Ertaş F.S., Tokgözoğlu L. 2016. Pre- and in-hospital antithrombotic management patterns and in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome: data from the Turkish arm of the EPICOR study. *Anatol. J. Cardiol.* 16 (12): 900–915.
6. Gu S.Z., Beska B., Chan D., Neely D., Batty J.A., Adams-Hall J., Mossop H., Qiu W., Kunadian V. 2019. Cognitive Decline in Older Patients With Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association.* 88 (4): e011218. DOI: 10.1161/JAHA.118.011218.
7. Gudnadottir G.S., James S.K., Andersen K., Lagerqvist B., Thrainsdottir I.S., Ravn-Fischer A., Varenhorst C., Gudnason T. 2019. Outcomes after STEMI in old multimorbid patients with complex health needs and the effect of invasive management. *American Heart Journal.* 211: 11–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.01.008.
8. Jun Pu, Song Ding, Heng Ge, Yaling Han, Jinchun Guo, Rong Lin, Xi Su, Heng Zhang, Lianglong Chen, Ben He. 2017. Efficacy and Safety of a Pharmacologic Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *EARLY-MYO Circulation.* 136 (16): 1462–1473. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582.
9. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A. 2016. Remodeling of the left ventricle: one or more scenarios? *Bulletin of Siberian medicine.* 15 (4): 120–139.
10. Kocayigit I., Yaylaci S., Osken A., Aydın E., Sahinkus S., Can Yu., Genc A.B., Gunduz H. 2019. Comparison of effects of thrombolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction on in-hospital, six-month, and one-year mortality. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 27 (4): 82–88. DOI: 10.5114/amsad.2019.85378.
11. Kotseva K., Wood D., Bacquer D.D., Backer G.D., Rydén L., Jennings C., Gyberg V., Amouyel P., Bruthans J., Conde A.C., Cifková R., Deckers J.W., Sutter J.D., Dilic M., Dolzhenko M., Erglis A., Fras Z., Gaita D., Gotcheva N., Goudevenos J., Heuschmann P., Laucevicius A., Lehto S., Lovic D., Miličić D., Moore D., Nicolaidis E., Oganov R., Pajak A., Pogossova N., Reiner Z., Stagno M., Störk S., Tokgözoğlu L., Vulic D. 2016. A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factors and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. J. Cardiol.* 23 (6): 636–648. DOI: 10.1177/2047487315569401.
12. Levine D.A., Davydow D.S., Hough C.L., Langa K., Rogers M.A.M., Iwashyna T.J. 2014. Disability and Cognitive Impairment After Hospitalization for Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 7 (6): 863–871. DOI: 10.1161/HCQ.0000000000000008.
13. Melen Y.P., Skybchik V.A., Fedechko M.Y., Kopchak L.M. 2020. Effect of primary stenting of coronary arteries on clinical course and remodeling of the left ventricle in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (results after 12 months). *Wiad. Lek.* 73 (1): 68–72. DOI: 10.31928/2305-3127-2019.1.2128.
14. Osipova O.A., Zhernakova N.I., Belousova O.N., Pushkareva A.E. 2017. Cardiac mechanisms of chronic heart failure development in patients with ischemic heart disease, postman arctic atherosclerosis of the elderly. *Drug Invention Today.* 9 (3): 39–43.
15. Sugiyama T., Hasegawa K., Kobayashi Y., Takahashi O., Fukui T., Tsugawa Y. 2015. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J. Am. Heart Assoc.* 4 (3): 414–428. DOI: 10.1161/JAHA.114.001445.
16. Wang X., Khalil R.A. 2018. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 81: 241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.

17. Wojtkowska I., Stepińska J., Stepień-Wojno M., Sobota M., Kopaczewski J., Reszka Z., Kurzelewski M., Medina J. 2017. Current patterns of antithrombotic and revascularization therapy in patients hospitalised for acute coronary syndromes. Data from the Polish Subset of the EPICOR Study. *Kardiol. Pol.* 75 (5): 445–452. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
18. Yong-Gang Sui, Si-Yong Teng, Jie Qian, Yuan Wu, Ke-Fei Dou, Yi-Da Tang, Shu-Bin Qiao, Yong-Jian Wu. 2019. Invasive versus conservative strategy in consecutive patients aged 80 years or older with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study in China. *J. Geriatr. Cardiol.* 16 (10): 741–774. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.006.
19. Yudi M.B., Jones N., Fernando D., Clark D.J., Ramchand J., Jones E., Dakis R., Johnson D., Chan R., Islam A., Farouque O., Horrigan M. 2016. Management of Patients Aged  $\geq$  85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 118 (1): 44–48. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.010.
20. Zhang H., Yin Y., Liu Y., Zou G., Huang H., Qian P., Zhang G., J. Zhang. 2020. Necroptosis Mediated by Impaired Autophagy Flux Contributes to Adverse Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *Biochem Pharmacol.* 14 (175): 113915 doi: 10.1016/j.bcp.2020.113915.

### References

1. Osipova O.A. Bukatov V.V. 2020. Osobennosti techeniya infarkta miokarda s pod'emom segmenta ST u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Features of myocardial infarction with ST segment elevation in patients of the older age group]. *Research Results in Biomedicine.* 6 (3): 402–416. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10 (in Russian).
2. Bagai A., Chen A.Y., Ude J.A., McManus D.D., Maurer M.S., Enriquez J.R., Hochman J., Goyal A., Henry T.D., Gulati M., Garratt K.N., Roe M.T., Alexander K.P. 2019. Association of Cognitive Impairment With Treatment and Outcomes in Older Myocardial Infarction Patients: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. *J. Am. Heart. Assoc.* 8 (17): e012929. DOI: 10.1161/JAHA.119.012929.
3. Chen H.Y., Gore J.M., Lapane K.L., Yarzebski J., Person S.D., Gurwitz J.H., Kiefe C.I., Goldberg R.J. 2015. A 35-year Perspective (1975–2009) into the Long-term Prognosis and Hospital Management of Patients Discharged from the Hospital after a First Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 116 (1): 24–29. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.035.
4. Deckers K., Schievink S.H.J., Rodriquez M.M.F. 2017. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis.* 12 (9): e0184244. DOI: 10.1371/journal.pone.0184244.
5. Ertaş F.S., Tokgözoğlu L. 2016. Pre- and in-hospital antithrombotic management patterns and in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome: data from the Turkish arm of the EPICOR study. *Anatol. J. Cardiol.* 16 (12): 900–915.
6. Gu S.Z., Beska B., Chan D., Neely D., Batty J.A., Adams-Hall J., Mossop H., Qiu W., Kunadian V. 2019. Cognitive Decline in Older Patients With Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association.* 88 (4): e011218. DOI: 10.1161/JAHA.118.011218.
7. Gudnadottir G.S., James S.K., Andersen K., Lagerqvist B., Thrainsdottir I.S., Ravn-Fischer A., Varenhorst C., Gudnason T. 2019. Outcomes after STEMI in old multimorbid patients with complex health needs and the effect of invasive management. *American Heart Journal.* 211: 11–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.01.008,
8. Jun Pu, Song Ding, Heng Ge, Yaling Han, Jinchen Guo, Rong Lin, Xi Su, Heng Zhang, Lianglong Chen, Ben He. 2017. Efficacy and Safety of a Pharmacologic Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *EARLY-MYO Circulation.* 136 (16): 1462–1473. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582.
9. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A. 2016. Remodeling of the left ventricle: one or more scenarios? *Bulletin of Siberian medicine.* 15 (4): 120–139.
10. Kocayigit I., Yaylaci S., Osken A., Aydın E., Sahinkus S., Can Yu., Genc A.B., Gunduz H. 2019. Comparison of effects of thrombolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction on in-hospital, six-month, and one-year mortality. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 27 (4): 82–88. DOI: 10.5114/amsad.2019.85378.



11. Kotseva K., Wood D., Bacquer D.D., Backer G.D., Rydén L., Jennings C., Gyberg V., Amouyel P., Bruthans J., Conde A.C., Cífková R., Deckers J.W., Sutter J.D., Dilic M., Dolzhenko M., Erglis A., Fras Z., Gaita D., Gotcheva N., Goudevenos J., Heuschmann P., Laucevicius A., Lehto S., Lovic D., Miličić D., Moore D., Nicolaidis E., Oganov R., Pajak A., Pogossova N., Reiner Z., Stagmo M., Störk S., Tokgözoğlu L., Vulic D. 2016. A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. J. Cardiol.* 23 (6): 636–648. DOI:10.1177/2047487315569401.
12. Levine D.A., Davydow D.S., Hough C.L., Langa K., Rogers M.A.M., Iwashyna T.J. 2014. Disability and Cognitive Impairment After Hospitalization for Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 7 (6): 863–871. DOI: 10.1161/HCQ.0000000000000008.
13. Melen Y.P., Skybchik V.A., Fedechko M.Y., Kopchak L.M. 2020. Effect of primary stenting of coronary arteries on clinical course and remodeling of the left ventricle in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (results after 12 months). *Wiad. Lek.* 73 (1): 68–72. DOI:10.31928/2305-3127-2019.1.2128.
14. Osipova O.A., Zhernakova N.I., Belousova O.N., Pushkareva A.E. 2017. Cardiac mechanisms of chronic heart failure development in patients with ischemic heart disease, postman arctic atherosclerosis of the elderly. *Drug Invention Today.* 9 (3): 39–43.
15. Sugiyama T., Hasegawa K., Kobayashi Y., Takahashi O., Fukui T., Tsugawa Y. 2015. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J. Am. Heart Assoc.* 4 (3): 414–428. DOI:10.1161/JAHA.114.001445.
16. Wang X., Khalil R.A. 2018. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 81: 241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
17. Wojtkowska I., Stepińska J., Stepiń-Wojno M., Sobota M., Kopaczewski J., Reszka Z., Kurzelewski M., Medina J. 2017. Current patterns of antithrombotic and revascularization therapy in patients hospitalised for acute coronary syndromes. Data from the Polish Subset of the EPICOR Study. *Kardiol. Pol.* 75 (5): 445–452. DOI:10.1056/NEJMoa1817083.
18. Yong-Gang Sui, Si-Yong Teng, Jie Qian, Yuan Wu, Ke-Fei Dou, Yi-Da Tang, Shu-Bin Qiao, Yong-Jian Wu. 2019. Invasive versus conservative strategy in consecutive patients aged 80 years or older with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study in China. *J. Geriatr. Cardiol.* 16 (10): 741–774. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.10.006.
19. Yudi M.B., Jones N., Fernando D., Clark D.J., Ramchand J., Jones E., Dakis R., Johnson D., Chan R., Islam A., Farouque O., Horrigan M. 2016. Management of Patients Aged ≥ 85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 118 (1): 44–48. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.010.
20. Zhang H., Yin Y., Liu Y., Zou G., Huang H., Qian P., Zhang G., J. Zhang. 2020. Necroptosis Mediated by Impaired Autophagy Flux Contributes to Adverse Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *Biochem Pharmacol.* 14 (175): 113915 doi: 10.1016/j.bcp.2020.113915.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Букатов Владислав Владимирович**, исследователь, врач-кардиолог палаты реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии БОКБ святителя Иоасафа, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Vladislav V. Bukatov**, researcher, cardiologist resuscitation and Intensive emergency department therapy cardiology, Belgorod regional hospital Prelate, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

# СТОМАТОЛОГИЯ STOMATOLOGY

УДК 616.314-08-039.71

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-343-355

## Оценка эффективности различных способов снятия зубных отложений

Микляев С.В.<sup>1,3</sup>, Леонова О.М.<sup>1,3</sup>, Сущенко А.В.<sup>2</sup>, Сальников А.Н.<sup>1,3</sup>,  
Козлов А.Д.<sup>3</sup>, Григорова Е.Н.<sup>1,3</sup>, Полторацкая И.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Медицинский институт,  
Россия, 392000, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33;

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,  
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника»,  
Россия, 392002, г. Тамбов, ул. 60 лет Октября, 17а

E-mail: miklaev@mail.ru

**Аннотация.** Хронические воспалительные заболевания тканей пародонта (ВЗТП) относятся к болезням, известным с давних времен. В большинстве случаев пациенты обращаются к врачу-стоматологу в период острой стадии или обострения заболевания. Как результат, после проведенного лечения, снятия воспалительного процесса и уменьшения боли зачастую пациенты не настроены на продолжение лечения. В итоге это приводит к не завершению диагностических мероприятий по установлению не только причины, но и предрасполагающих факторов, которые приводят к обострению заболевания. В данной работе нами был проведен сравнительный анализ различных способов снятия зубных отложений (ЗО) и влияние на микроструктуру зуба и цемента корня: с помощью кюрет Грейси, магнитостриктивного скейлера, пьезоэлектрического аппарата и аппарата Vector. Эффективность и качество проведенных манипуляций оценивалось при помощи растровой электронной микроскопии. Наименьшее влияние на микроструктуру цемента корня зуба и более качественное удаление ЗО были выявлены при работе аппаратами Piezon-Master 600 и Vector. После работы аппаратом Vector образуется пленка из гидроксиапатита, которая оказывает благоприятное влияние на обменные процессы интактного зуба.

**Ключевые слова:** пародонтит, Vector, Piezon Master, кюреты Грейси, зубные отложения, микроструктура.

**Для цитирования:** Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В., Сальников А.Н., Козлов А.Д., Григорова Е.Н., Полторацкая И.П. 2021. Оценка эффективности различных способов снятия зубных отложений. Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 343–355. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-343-355.

## Evaluation of the effectiveness of various methods of removing dental deposits

Stanislav V. Miklyaev<sup>1,3</sup>, Olga M. Leonova<sup>1,3</sup>, Andrey V. Sushchenko<sup>2</sup>,  
Alexander N. Salnikov<sup>1,3</sup>, Anton D. Kozlov<sup>2</sup>, Eugenia N. Grigорова<sup>1,3</sup>,  
Irina P. Poltoratskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Medical Institute,  
33 Internatsionalnaya St., Tambov, 392000, Russia;

<sup>2</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,  
10 Studentskaya St., Voronezh, 394036, Russia;

<sup>3</sup> State Medical Institution «Tambov Regional Clinical Dental Polyclinic»,  
17a 60 let Oktyabrya St., Tambov, 392002, Russia

E-mail: miklaev@mail.ru



**Abstract.** Chronic inflammatory diseases of periodontal tissues (VSTP) are diseases that have been known for a long time. In most cases, patients turn to a dentist during the acute stage or exacerbation of the disease. As a result, after the treatment, the removal of the inflammatory process and the reduction of pain, patients are often not configured to continue treatment. As a result, this leads to non-completion of diagnostic measures to establish not only the cause, but also predisposing factors that lead to an exacerbation of the disease. In this work, we conducted a comparative analysis of various methods of removing dental deposits and the effect on the microstructure of the tooth and root cement: using a curette Gracie, a magnetostrictive scaler, a piezoelectric apparatus and a Vector apparatus. The efficiency and quality of the performed manipulations were evaluated using scanning electron microscopy. The smallest effect on the microstructure of the tooth root cement and a better removal of ZO were revealed when working with the Piezon-Master 600 and Vector devices. After working with the Vector device, a film of hydroxyapatite is formed, which has a favorable effect on the metabolic processes of an intact tooth.

**Keywords:** periodontitis, Vector, Piezon Master, Gracie curettes, dental deposits, microstructure.

**For citation:** Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V., Salnikov A.N., Kozlov A.D., Grigorova E.N., Poltoratskaya I.P. 2021. Evaluation of the effectiveness of various methods of removing dental deposits. Challenges in Modern Medicine. 44 (3): 343–355 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-343-355.

## Введение

По данным ВОЗ, одними из самых распространённых стоматологических заболеваний являются ВЗТП – от 90 до 100 % населения [Аверьянов и др., 2017]. Увеличение численности лиц, страдающих ВЗТП, приходится в основном на зрелый возраст (25–50 лет) по причине наличия вредных привычек. К 40 годам происходит увеличение численности больных с ВЗТП и достигает 96 %. Среди молодого населения в возрасте от 16 до 20 лет происходит увеличение распространенности за счет снижения гигиенического состояния полости рта и чрезмерного употребления пищи с высоким содержанием углеводов, встречается в 55–90 %. Заболевания тканей пародонта представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему, так как происходит снижение прилегающей десны и функциональности зубного ряда, что в дальнейшем приводит к закомплексованности пациента и снижению социальной активности.

В большинстве случаев пациенты обращаются к врачу-стоматологу в период острой стадии или обострения заболевания. Как результат, после проведенного лечения, снятия воспалительного процесса и уменьшения боли зачастую пациенты не настроены на продолжение лечения. В итоге это приводит к незавершению диагностических мероприятий по установлению не только причины, но и предрасполагающих факторов, которые приводят к обострению заболевания [Баймиев и др., 2017].

В настоящее время представления об этиологии и патогенезе ВЗТП понимают как нарушение баланса между бактериальной микрофлорой и резистентностью полости рта. Основной причиной ВЗТП является неудовлетворительная гигиена полости рта. Микроорганизмы зубной бляшки патогенно влияют на ткани пародонта посредством продуктов их жизнедеятельности. Велико значение предрасполагающих факторов – вредных привычек. Также причиной служат системные причины – патология внутренних органов, гормональные и метаболические сдвиги, что приводит к изменению реактивности организма и в дальнейшем – к генерализации очагов одонтогенной инфекции.

Современное лечение ВЗТП подразумевает последовательность на протяжении всего лечения. Первоначально многое зависит от качественной проведенной процедуры снятия ЗО с дальнейшим полированием поверхности корней зубов. На данный момент в своей ежедневной практике доктора используют разнообразные способы удаления ЗО. Большинство авторов в своих исследованиях описывают преимущества и недостатки снятия ЗО и только вскользь останавливаются на влиянии данных методов на состояние твер-

дых тканей зуба, зачастую эти данные носят противоречивый характер. Так, к примеру, Грудянов А.И. (2005) в своих работах отмечал преимущество применения кюрет Грейси, тогда как Schmidlin P.R. (2012) отдавал свое предпочтение применению ультразвуковых методов снятия ЗО [Асташина и др., 2018].

Все больше в литературе появляется информация о снятии ЗО при помощи аппарата Vector и его благоприятного влияния на слизистую оболочку полости рта (СОПР).

Снятие ЗО – основополагающий момент при комплексном лечении ВЗТП и СОПР. К сожалению, многие стоматологи не владеют правильной методикой проведения профессиональной гигиены и именно по этой причине не уделяют ей должного внимания [Давидович и др., 2021]. При удалении зубного налета и зубного камня в полости рта на сегодняшний день стоматологи применяют в своей клинической практике кюреты, ультразвуковые и звуковые скейлеры, воздушно-абразивные системы Air-flow, различные полировочные головки. Согласно исследованиям Coldiron N.B. с соавторами, достаточное время для проведения данной процедуры ручным способом может занимать до 90 минут [Микляев и др., 2021].

В большинстве случаев стоматологи применяют ультразвуковую аппаратуру для снятия твердых ЗО. Множество различных модификаций рабочей части кончика ультразвуковых насадок способствует улучшению доступа в труднодоступных участках полости рта, уменьшение времени, увеличение скорости проводимой работы – все это позволяет значительно повысить качество и эффективность обработки парадонтальных карманов (ПК) и, следовательно, проводимой профессиональной гигиены. Кавитация, возникающая при работе насадки в ПК, неблагоприятно влияет на мембрану микроорганизмов, что приводит к их гибели и возникновению антимикробного эффекта. Однако при неправильной работе при лечении ВЗТП ультразвуковые насадки могут повредить поверхность цемента корня зуба, нарушить зубодесневое соединение, привести к сколам реставраций, ортопедических конструкций, титановых поверхностей имплантатов. С целью предупреждения данных негативных последствий необходимо избегать установки острия инструмента перпендикулярно не только к тканям зуба, но и к СОПР, работать с водным или иным охлаждением, не оказывать давления на ткани зуба, работать только острыми инструментами [Дзюба и др., 2021].

В нашей стране разрабатывается, внедряется, совершенствуется организация оказания помощи пациентам с ВЗТП. Лечение ВЗТП в большинстве случаев сводятся к мероприятиям, направленным на борьбу с микроорганизмами, вызывающими данную патологию: снятие зубных отложений, проведение профессиональной гигиены ротовой полости как основополагающим методам профилактики лечения ВЗТП [Микляев и др., 2020].

Уже на протяжении многих лет в стоматологии при лечении ВЗТП применяется аппарат Vector (Durr Dental, Германия), это связано с его малоинвазивным препарированием твердых тканей зуба. Стандартные УЗ-насадки, работающие с хаотичным движением, вызывают травмирование и раздражение тканей пародонта. Насадки аппарата Vector совершают свои движения строго вдоль очищаемой поверхности зуба, это происходит благодаря тому, что образующиеся колебания передаются в инструмент через резонансный контур [Прокопенко и др., 2020]. В результате чего аппарат Vector может быть использован при лечении ВЗТП у пациентов с повышенной чувствительностью. Удаление биопленки и зубного камня является важнейшей составляющей пародонтологического лечения. Для санации поверхности корня используются многие инструменты. Vector-суспензии играют немаловажную роль при лечении ВЗТП. При применении суспензии Vector Fluidpolish, насыщенной микродисперсными частицами гидроксилапатита со средним размером зёрен около 10 мкм, достигается основательное удаление поддесневых биоплёнок [Аверьянов и др., 2017]. Благодаря своим свойствам гидроксиапатит способствует стимуляции заживления слизистой оболочки после проведенного лечения. Для абразивных показаний, например, для минимально инвазивной препарации кариесных полостей,



финирования краёв кариесной полости или реконтурации или финирования зубных реставраций, применяется суспензия Vector Fluidabrasive, содержащая карбид кремния (SiC). В процессе работы аппаратом Vector возможность травмирования СОПР значительно ниже, чем при аналогичной работе ручными или другими УЗ-инструментами, так как используется непрямо́я передача энергии [Глазьев и др., 2017].

Применение осциллирующих скалеров обеспечивает больший комфорт для пациента и врача, причем эффективность таких скалеров так же высока, как и ручных инструментов. Появление тонких и узких насадок значительно расширило возможности ультразвуковых скалеров. Крупные широкие насадки ограничивают доступ в поддесневую область, что заставляет стоматологов решать проблему обработки поверхности корня зуба другими методами. Однако в настоящее время зубную бляшку и камень можно эффективно удалить скалерами даже из глубоких и узких пародонтальных карманов. Ультразвуковые скалеры являются достойной альтернативой более сложному и утомительному применению ручных инструментов, что, в свою очередь, обеспечивает удобство для пациента [Микляев и др., 2020]. Строгий анализ клинических исследований показал, что результаты использования осциллирующих скалеров аналогичны результатам ручной обработки. Необходимо отметить, что широкий набор насадок для Piezon Master 600 позволяет проводить пародонтологическое лечение на разных его этапах. Во время первичного этапа лечения для быстрого удаления большого массива зубного камня, плотно прикрепленного к поверхности зуба, целесообразно использовать более грубые и эффективные насадки. На этапах поддерживающего пародонтологического лечения основная цель заключается в удалении над- и поддесневой биопленки с минимальным повреждением твердых тканей зуба. Хотелось бы отметить, что при лечении пародонтита средней степени тяжести (пародонтальные карманы от 4 до 6 мм) с использованием стандартных кюрет Грейси (Hu – Friedy Mfg. Co. Inc., USA) нами было затрачено больше времени для достижения гладкой поверхности корня по сравнению с применением при данной патологии ультразвукового скалера Piezon Master [Попова и др., 2019]. Не менее важным в проведении поддерживающего лечения является уменьшение болевых ощущений пациента, что и предлагает система Piezon, обладающая пьезоэлектрическим принципом действия. Рабочая часть инструмента в таком аппарате вибрирует линейно, колебательное воздействие направлено вдоль поверхности зуба. Таким образом, активными оказываются только две стороны инструмента, что уменьшает травмирование тканей пародонта и не наблюдается раздражение, вызываемое агрессивной формой сигнала или шумом. Прибор оснащен двумя емкостями (350 мл), которые можно наполнять не только водой, но и растворами (хлоргексидин – <0,3 %, физиологический раствор – NaCl <0,9 %, перекись водорода – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> <3 %, карбанилиды, повидон-йод, раствор Дикаина, Betadine, Listerine, Meridol, Триклозан и др.) с возможностью изменения типа орошающей жидкости в ходе обработки. Это расширяет зону применения аппарата и позволяет проводить не только закрытый, но и открытый кюретаж с использованием антисептических растворов [Дзюба и др., 2021]. Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных способов снятия зубных отложений на микроструктуру твердых тканей зуба.

### Материалы и методы исследования

Материалом для нашего исследования послужили 40 удаленных по медицинским показаниям зубов. Распределение осуществлялось по половой и групповой принадлежности удаленных зубов (см. таблицу).

Распределение количества удаленных зубов  
Distribution of the number of teeth removed

М			1	1			1			2				2		1
Ж			2					1		1				1		
	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
М		1		2			2	3	2	3				2	1	
Ж	1			1			1	2	1	2		2			1	

Всем пациентам, у которых были удалены зубы, был поставлен диагноз – хронический пародонтит тяжелой степени тяжести (код по МКБ-10 - K05.3). При постановке диагноза нами были проанализированы данные развития ВЗТП, предрасполагающие факторы, имеющиеся жалобы, общее состояние пациента, а также учитывали дополнительные методы исследования.

Данное исследование проводилось на базе кафедры клинической стоматологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТГУ им. Г.Р. Державина и кафедры госпитальной стоматологии Института стоматологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Удаление ЗО проводилось при помощи кюрет Грейси, магнестриктивного скейлера (Chirana, Чехия), пьезоэлектрического аппарата Piezon-Master 600 (EMS, Швейцария) и аппарата Vector (Durr Dental, Германия). В данной работе для оценочного контроля обработанной поверхности цемента корня зуба и эмали мы использовали растровый электронный микроскоп CamScan (РЭМ). Это позволит нам исследовать поверхность цемента корней зубов с произвольной геометрией, анализировать информацию о расположении микроструктур в объекте. Увеличение в 200–5000 раз.

### Результаты исследования

При анализе полученных данных при работе кюретами Грейси отсутствовала четкость структурного рисунка цемента корня зуба, отмечалось наличие ЗО на поверхности корня. Также в пришеечной области были обнаружены повреждения пелликулы в виде хаотично расположенных линий (рис. 1), причиной этого явилось действие острых кюрет. Также при работе кюретами происходит срезание поверхностного слоя цемента, что приводит к нарушению его структурного рельефа и возникновению гиперчувствительности на интактных зубах в первые дни после проведения данной процедуры (рис. 2).

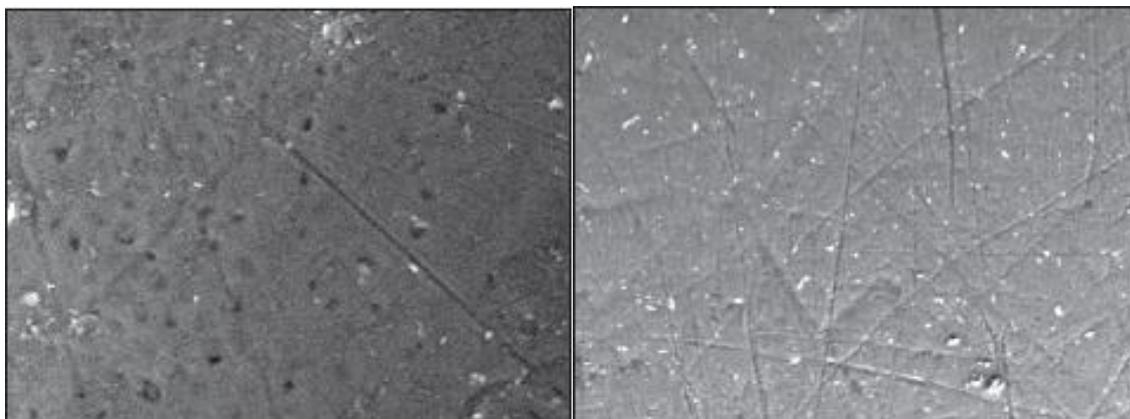


Рис.1. Эмаль зуба после снятия ЗО кюретами Грейси. Наблюдается небольшое количество ЗО и прослеживаются линейные повреждения пелликулы

Fig. 1. Tooth enamel after removing the ZO with Gracie currettes. A small amount of ZO is observed and linear damage to the pellicle is traced

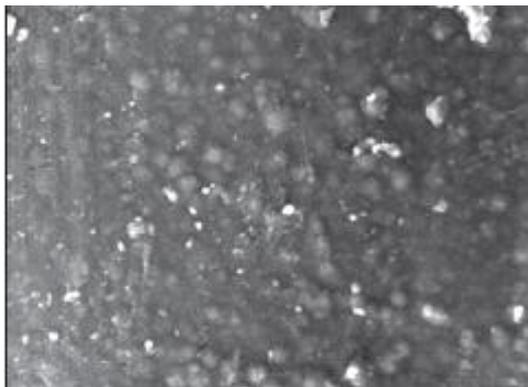


Рис. 2. Цемент корня зуба после снятия ЗО кюретами Грейси. Наблюдается небольшое количество ЗО, нарушение структурного рельефа  
Fig. 2. Cement of the root of the tooth after removing the ZO with Gracie cures. There is a small amount of damage, a violation of the structural relief

После работы аппаратом Piezon-Master 600 на поверхности эмали и цемента корня зуба было достигнуто качественное удаление ЗО, при этом поверхность не была изменена (рис. 3, 4). На некоторых участках пришеечной части эмали за счет кавитации и акустических потоков определяются очертания эмалевых призм (рис. 5). Поверхность цемента корня зуба не изменена и соответствует поверхностной структуре интактного цемента корня зуба (рис. 6).

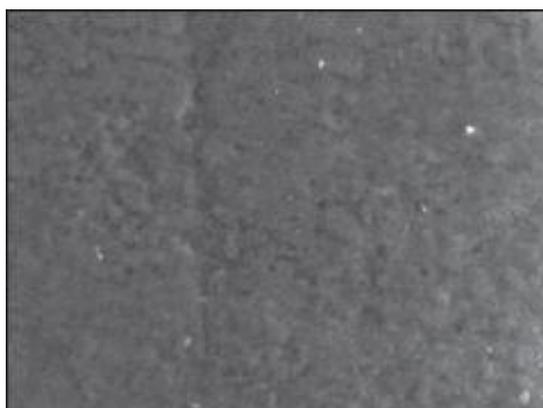


Рис. 2. Эмаль зуба после снятия ЗО аппаратом Piezon-Master. Поверхностная структура не нарушена  
Fig. 3. Tooth enamel after removing the PO with the Piezon-Master device. The surface structure is not broken

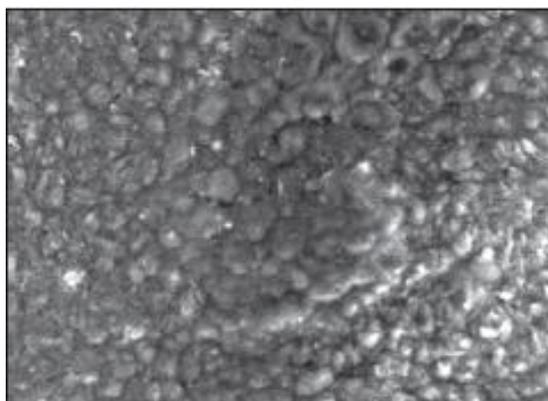


Рис. 4. Цемент корня зуба после снятия ЗО аппаратом Piezon-Master. Не наблюдается нарушение поверхностной структуры корня  
Fig. 4. Cement of the tooth root after removing the ZO with the Piezon-Master device. There is no violation of the surface structure of the root

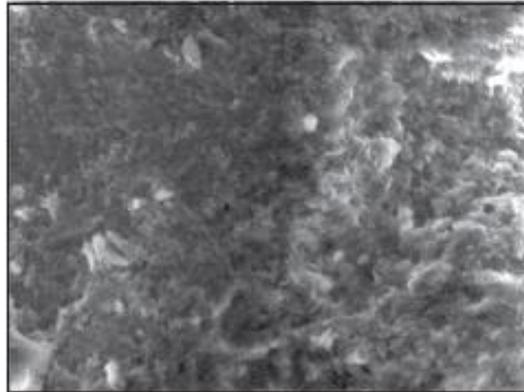


Рис. 5. Эмаль зуба после удаления ЗО аппаратом Piezon-Master. Обнаруживаются контуры эмалевых призм  
Fig. 5. Tooth enamel after tooth extraction by Piezon-Master. The contours of enamel prism sare detected

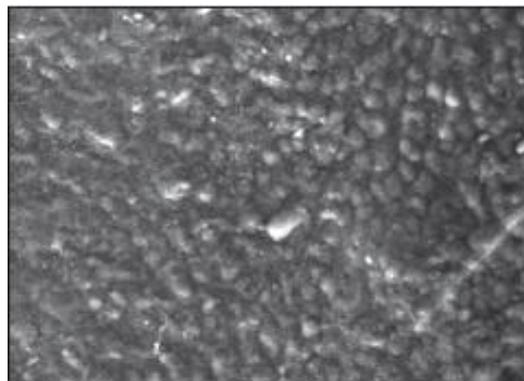


Рис. 6. Поверхность интактного цемента корня зуба  
Fig. 6. Surface of intact tooth root cement

Согласно РЭМ, после работы аппаратом Vector определяется наиболее качественное удаление ЗО на поверхности пришеечной части эмали (рис. 7, 8) и цемента корня зуба (рис. 9). Из-за высыхания препарата после проведенной процедуры образованная пленка из гидроксиапатита на некоторых участках имеет неравномерную структуру, имеются трещины. Данная пленка оказывает благоприятное влияние на обменные процессы интактного зуба и сохраняет свое действие длительное время после проведенных лечебных манипуляций в пришеечной части эмали и цемента корня зуба (рис. 10, 11). Благодаря образованной пленке из гидроксиапатита на поверхности эмали и цемента корня зуба происходит уменьшение повышенной чувствительности зубов.

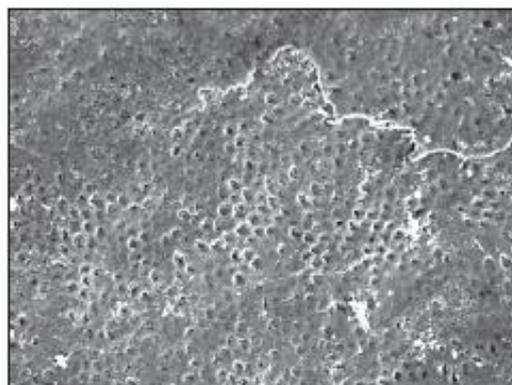


Рис.3. Эмаль зуба после снятия ЗО аппаратом Vector. Образованная пленка из частиц гидроксиапатита  
Fig. 7. Tooth enamel after removing the PO with the Vector device. Formed film of hydroxyapatite particles

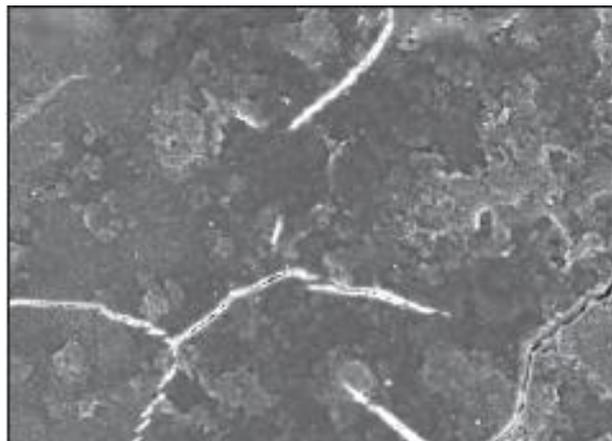


Рис. 8. Эмаль зуба после снятия ЗО аппаратом Vector. Наличие трещин на пленке из гидроксиапатита  
Fig. 8. Tooth enamel after removing the PO with the Vector device. The presence of cracks on the hydroxyapatite film

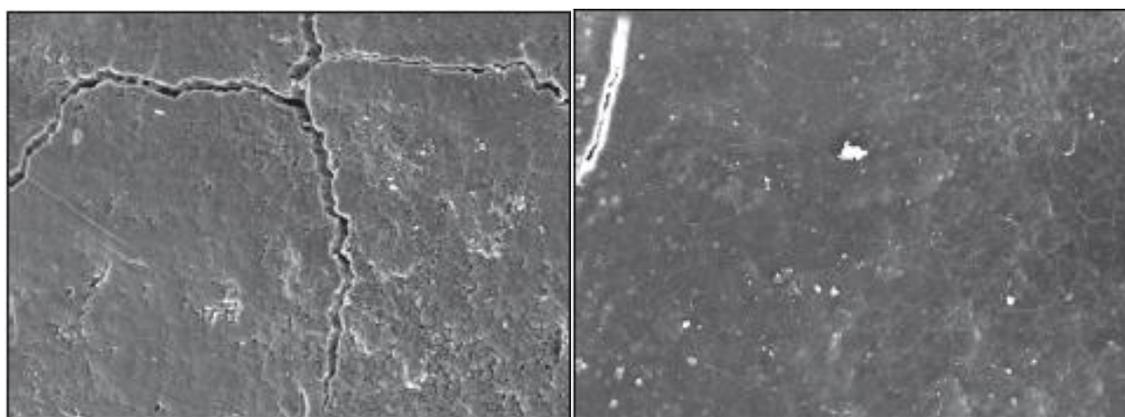


Рис. 9. Цемент корня зуба после снятия ЗО аппаратом Vector. Наличие трещин на пленке из гидроксиапатита  
Fig. 9. Cement of the root of the tooth after removing the ZO with the Vector device. The presence of cracks on the hydroxyapatite film

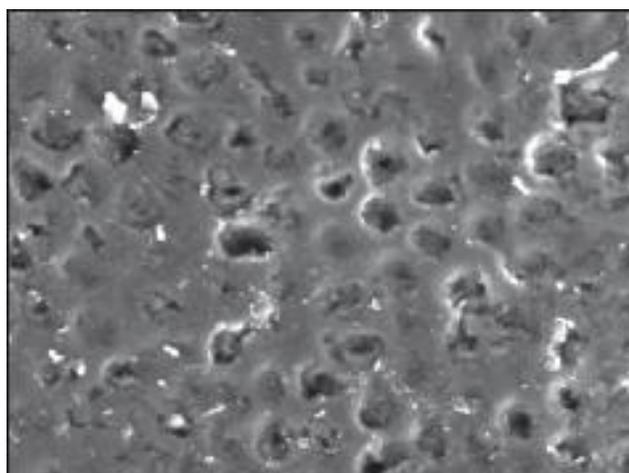


Рис. 10. Эмаль зуба после снятия ЗО аппаратом Vector через 7 дней. Пленка из частиц гидроксиапатита сохранена  
Fig. 10. Tooth enamel after removing the ZO with the Vector device after 7 days. The film of hydroxyapatite particles is preserved

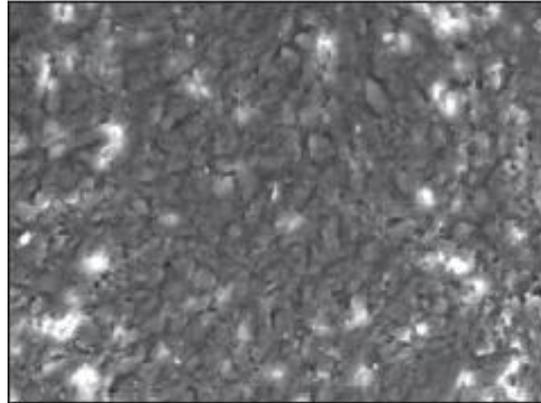


Рис. 11. Цемент корня зуба после снятия ЗО аппаратом Vector через 7 дней. Пленка из частиц гидроксиапатита сохранена на многих участках  
Fig. 11. Tooth root cement after removing the ZO with the Vector machine after 7 days. The film of hydroxyapatite particles is preserved in many areas

Практически полное удаление ЗО с цемента корня и в пришеечной области эмали зуба отмечается при обработке магнитостриктивным скейлером, в области шейки зуба определяются различные по степени шероховатости участки (рис. 12). Структура поверхности цемента корня зуба в большей степени не изменена (рис. 13).

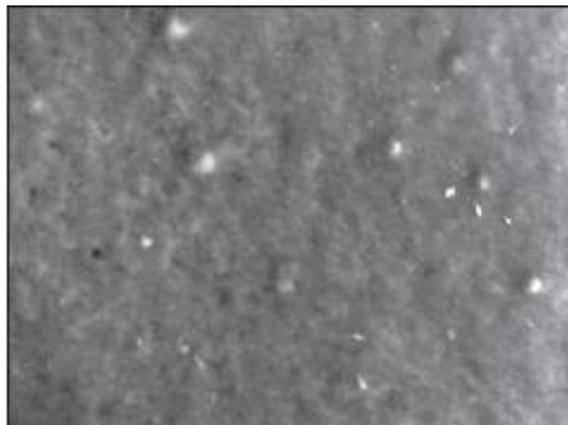


Рис.4. Эмаль зуба после снятия ЗО магнитостриктивным скейлером  
Fig. 12. Tooth enamel after removing the ZO with a magnetostrict scaler

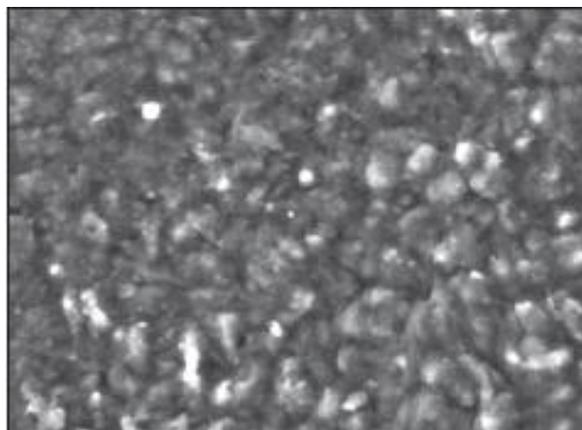


Рис.5. Цемент корня зуба после снятия ЗО магнитостриктивным скейлером  
Fig. 13. Tooth root cement after removing the ZO with a magnetostrict scaler



### Заключение

Анализируя полученные данные нашего исследования, мы смогли определить в процессе работы как качество, так и влияние различных методов снятия ЗО на микроструктуру эмали и цемента корня зуба.

Наименьшее влияние на микроструктуру цемента корня зуба и более качественное удаление ЗО были выявлены при работе аппаратами Piezon-Master 600 и Vector.

После работы аппаратом Vector образуется пленка из гидроксиапатита, которая оказывает благоприятное влияние на обменные процессы интактного зуба, создается оптимальное биологическое состояние для тканей зуба. После работы Piezon-Master 600 на некоторых участках эмали определяются очертания эмалевых призм, что может говорить о качественном удалении ЗО и минимальном влиянии на микроструктуру цемента корня и эмали зуба.

Негативные изменения в микроструктуре цемента корня зуба были обнаружены при использовании острых кюрет Грейси, были заметны повреждения пелликулы в виде царапин. Также происходит удаление поверхностного слоя цемента корня зуба, из-за чего нарушается его структурный рельеф.

Исходя из всего вышесказанного, по нашему мнению, наиболее оптимальным методом удаления ЗО является работа аппаратом Vector. В заключение скажем, что сам врач-стоматолог выбирает метод снятия ЗО с учетом профессиональных предпочтений и учетом индивидуальных особенностей стоматологического статуса пациента, а также наличия показаний и противопоказаний к проведению каждой процедуры. Полученные данные могут быть учтены при рекомендации пациентам до и после проведенных лечебных мероприятий.

### Список литературы

1. Аверьянов С.В., Гуляева О.А., Ильчигулова О.Е., Маматов Ю.М. 2017. Сравнение эффективности немедикаментозных методов в комплексе поддерживающей пародонтальной терапии. Проблемы стоматологии. 13 (1): 51–55. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-51-55.
2. Асташина Н.Б., Казаков С.В., Рогожникова Е.П., Горячев П.С. 2018. Разработка неинвазивной шинирующей конструкции как лечебно-профилактического аппарата, используемого при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Проблемы стоматологии. 14 (1): 52–56. DOI: 10.24411/2077-7566-2018-000010.
3. Баймиев Ал. Х., Швец К.Ю., Мавзютов А.Р., Тамарова Э.Р., Булгакова А.И. 2017. Количественный анализ микробиоты пародонтальных карманов и слюны методом ПЦР в режиме реального времени до и после лечения пародонтита. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 35 (3): 103–108. DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-3-103-108.
4. Глазьев В.К., Сущенко А.В., Микляев С.В. 2017. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактических зубных паст «Parodontax» и «Асепта» при лечении больных воспалительными заболеваниями пародонта. 22 (2): 348–356. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-2-348-356.
5. Давидович Н.В., Соловьёва Н.В., Галиева А.С., Лепёшкин С.Ю., Башилова Е.Н., Писарева С.Н., Бажукова Т.А. 2021. Роль системы антимикробных пептидов в неспецифической защите полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта. Клиническая лабораторная диагностика. 66 (7): 422–427. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-422-427.
6. Дзюба Е.В., Нагаева М.О. 2021. Показатели приверженности к лечению у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Пародонтология. 26 (1): 38–42. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-1-38-42.
7. Дзюба Е.В., Нагаева М.О., Жданова Е.В. 2019. Роль иммунологических процессов в развитии воспалительных заболеваний пародонта и возможности их коррекции. Проблемы стоматологии. 15 (2): 25–31. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-25-31.

8. Микляев С.В., Леонова О.М., Сальников А.Н., Кулакова А.С. 2020. Сравнительная оценка эффективности различных методов профессиональной гигиены полости рта. Медицина и физическая культура: наука и практика. 2 (6): 33–43. DOI: 10.20310/2658-7688-2020-2-2(6)-33-43.
9. Микляев С.В., Сущенко А.В., Козлов А.Д., Очиров Б.М., Новиков А.В. 2021. Анализ распространенности заболеваний тканей пародонта у беременных женщин. Вятский медицинский вестник. 2 (70): 25–28. DOI:10.24411/2220-7880-2021-10170.
10. Попова В.С., Сущенко А.В., Вусатая Е.В. Результаты применения геля с бактериофагами «фагодент» при профилактике воспалительных заболеваний пародонта у работников металлургического производства. 2019. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. (2): 13–16. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16253.
11. Прокопенко М.В., Сущенко А.В. Комплексный анализ применения фитопрепарата «пародонтоцид» в консервативном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени. 2020. Дальневосточный медицинский журнал. (1): 55–58. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-1-55-58.

### References

1. Aver`yanov S.V., Gulyaeva O.A., Il`chigulova O.E., Mamatov Yu.M. 2017. Sravnenie e`ffektivnosti nemedikamentozny`x metodov v komplekse podderzhivayushhej parodontal`noj terapii [A comparison of the efficacy of non-drug methods in the course of a supportive periodontal therapy programme]. Problemy` stomatologii. 13 (1): 51–55. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-51-55.
2. Astashina N.B., Kazakov S.V., Rogozhnikova E.P., Goryachev P.S. 2018. Razrabotka neinvazivnoj shiniruyushchej konstrukcii kak lechebno-profilakticheskogo apparata, ispol'zuemogo pri lechenii pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom [Development of a non-invasive splinting structure as a therapeutic and preventive device used in the treatment of patients with chronic generalized periodontitis]. Problemy` stomatologii. 14 (1): 52–56. DOI:10.24411/2077-7566-2018-000010.
3. Bajmiev A.I., Shvec K.Yu., Mavzyutov A.R., Tamarova E.R., Bulgakova A.I. 2017. Kolichestvennyj analiz mikrobioty parodontal'nyh karmanov i slyuny metodom PCR v rezhime real'nogo vremeni do i posle lecheniya parodontita [Quantitative analysis of the microbiota of periodontal pockets and saliva by real-time PCR before and after treatment of periodontitis]. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 35 (3): 103–108. DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-3-103-108.
4. Glaz`ev V.K., Sushchenko A.V., Miklyaev S.V. 2017. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti primeneniya lechebno-profilakticheskikh zubnyh past «Parodontax» i «Asepta» pri lechenii bol'nyh vospalitel'nymi zabolovaniyami parodonta [Comparative evaluation of the effectiveness of the use of therapeutic and prophylactic toothpastes «Parodontax» and «Asepta» in the treatment of patients with inflammatory periodontal diseases]. Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 22 (2): 348–356. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-2-348-356.
5. Davidovich N.V., Solov'yova N.V., Galieva A.S., Lepyoshkin S.Yu., Bashilova E.N., Pisareva S.N., Bazhukova T.A. 2021. Rol' sistemy antimikrobnnyh peptidov v nespecificheskoj zashchite polosti rta pri vospalitel'nyh zabolovaniyah parodonta [The role of the antimicrobial peptide system in the nonspecific protection of the oral cavity in inflammatory periodontal diseases]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 66 (7): 422–427. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-422-427.
6. Dzyuba E.V., Nagaeva M.O. 2021. Pokazateli priverzhennosti k lecheniyu u pacientov s vospalitel'nymi zabolovaniyami parodonta [Indicators of adherence to treatment in patients with inflammatory periodontal diseases]. Parodontologiya. 26 (1): 38–42. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-1-38-42.
7. Dzyuba E.V., Nagaeva M.O., Zhdanova E.V. 2019. Rol' immunologicheskikh processov v razviti vospalitel'nyh zabolovaniy parodonta i vozmozhnosti ih korrekcii [The role of immunological processes in the development of inflammatory periodontal diseases and the possibility of their correction]. Problemy stomatologii. 15 (2): 25–31. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-25-31.



8. Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sal'nikov A.N., Kulakova A.S. 2020. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti razlichnyh metodov professional'noj gigienny polosti rta [Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of professional oral hygiene]. *Medicina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika*. 2 (6): 33–43. DOI: 10.20310/2658-7688-2020-2-2(6)-33-43.

9. Miklyaev S.V., Sushchenko A.V., Kozlov A.D., Ochirov B.M., Novikov A.V. 2021. Analiz rasprostranennosti zabolevanij tkanej parodonta u beremennyh zhenshchin [Analysis of the prevalence of periodontal tissue diseases in pregnant women]. *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2 (70): 25–28. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10170.

10. Prokopenko M.V., Sushchenko A.V. 2020 Kompleksnyj analiz primeneniya fitopreparata «parodontocid» v konservativnom lechenii bol'nyh hronicheskim generalizovannym parodontitom legkoj stepeni [A comprehensive analysis of the use of the phytopreparation «periodontocid» in the conservative treatment of patients with chronic generalized periodontitis of mild degree]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. (1): 55–58. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-1-55-58.

11. Popova V.S., Sushchenko A.V., Vusataya E.V. 2019. Rezul'taty primeneniya gelya s bakteriofagami «fagodent» pri profilaktike vospalitel'nyh zabolevanij parodonta u rabotnikov metallurgicheskogo proizvodstva [The results of the use of the gel with bacteriophages «phagodent» in the prevention of inflammatory periodontal diseases in workers of metallurgical production]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie*. (2): 13–16. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16253.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Микляев Станислав Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии Медицинского института ТГУ им. Г.Р. Державина, врач-стоматолог ГБУЗ Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника, г. Тамбов, Россия

**Stanislav V. Miklyaev**, Candidate of medical sciences, associate professor of the department of dentistry of the Medical institute of TSU named after G.R. Derzhavin, dentist of the Tambov regional clinical dental polyclinic of Tambov, Russia

**Леонова Ольга Михайловна**, доцент, заведующая кафедрой клинической стоматологии Медицинского института ТГУ им. Г.Р. Державина, главный врач ГБУЗ Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника, г. Тамбов, Россия

**Olga M. Leonova**, head of the department of dentistry of the Medical institute of TSU named after G.R. Derzhavin, chief physician of the Tambov regional clinical dental polyclinic, Tambov, Russia

**Сущенко Андрей Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

**Andrey V. Sushchenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Dentistry of the N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

**Сальников Александр Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии Медицинского института ТГУ им. Г.Р. Державина, врач-стоматолог ГБУЗ Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника, г. Тамбов, Россия

**Alexander N. Salnikov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry of the Medical Institute of TSU named after G.R. Derzhavin, dentist of the Tambov Regional Clinical Dental Polyclinic of Tambov, Russia

**Козлов Антон Дмитриевич**, аспирант кафедры госпитальной стоматологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

**Anton D. Kozlov**, Post-graduate student of the Department of Hospital Dentistry of the N.N. Burdenko, Voronezh, Russia



**Григорова Евгения Николаевна**, ассистент кафедры клинической стоматологии Медицинского института ТГУ им. Г.Р. Державина, врач-стоматолог ГБУЗ Тамбовская областная клиническая стоматологическая поликлиника, г. Тамбов, Россия

**Eugenia N. Grigorova**, assistant of the department of dentistry of the Medical institute of TSU named after G.R. Derzhavin, dentist of the Tambov regional clinical dental polyclinic of Tambov, Russia

**Полторацкая Ирина Павловна**, старший преподаватель кафедры клинической стоматологии Медицинского института ТГУ им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Россия

**Irina P. Poltoratskaya**, Senior Lecturer, Department of Clinical Dentistry, Derzhavin TSU Medical Institute, Tambov, Russia



## ХИРУРГИЯ SURGERY

УДК 617-089

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-356-368

### Выбор компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространенными флегмонами мягких тканей

Цеймах Е.А.<sup>1</sup>, Зинченко В.Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет,  
Россия, 656038, г. Барнаул, ул. Ленина, 40;  
<sup>2</sup> КГБУЗ «Городская больница № 8», Барнаул,  
Россия, 656010, г. Барнаул, ул. Петра Сухова, 13  
E-mail: yea220257@mail.ru

**Аннотация.** Проблема лечения гнойно-некротических процессов мягких тканей и по сегодняшний день остается крайне актуальной в структуре хирургической патологии. Так взаимодействие микроорганизмов с макроорганизмом запускает каскад реакций с высвобождением медиаторов воспаления (цитокинов), которые, в свою очередь, вызывают стойкую вазодилатацию и нарушение микроциркуляции. Это приводит к нарушению перфузии и, как следствие, ишемии гнойно-некротических очагов и паренхиматозных органов. Вследствие этого нарушается проникновение в очаги воспаления антибактериальных препаратов и других лекарственных средств. Цель исследования – оценить эффективность криоплазменно-антиферментного комплекса для коррекции тромбгеморрагического синдрома в лечении больных с различными вариантами течения флегмон мягких тканей. Выполнен анализ результатов лечения 165 больных с обширными флегмонами мягких тканей. Данные показателей гемостаза, полученные в ходе исследования, подтверждали развитие у данных больных тромбгеморрагического синдрома, на что указывало истощение свертывающей и противосвертывающей систем, тромбинемия и депрессия фибринолиза. Включение в состав комплексного лечения криоплазменно-антиферментной терапии (СЗП, гепарин, ингибиторы протеолиза) способствует устранению развивающегося тромбгеморрагического синдрома. Улучшается течение раневого процесса, что способствует возможности более раннего пластического закрытия раневого дефекта в 1,6 раз, снижается количество летальных исходов в 2,5 раза.

**Ключевые слова.** Криоплазменно-антиферментный комплекс, флегмона, тромбгеморрагический синдром.

**Для цитирования:** Цеймах Е.А., Зинченко В.Ю. 2021. Выбор компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространенными флегмонами мягких тканей. Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 356–368. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-356-368.

### Selection of components of the cryoplasma-anti-enzyme complex in patients with advanced soft tissue phlegmon

Evgeniy A. Tseimakh<sup>1</sup>, Victor Yu. Zinchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University,  
40 Lenin St., Barnaul, 656038, Russia;  
<sup>2</sup> City hospital № 8, Barnaul,  
13 Peter Sukhov St., Barnaul, 656010, Russia  
E-mail: yea220257@mail.ru

**Abstract.** The problem of treatment of purulent-necrotic processes of soft tissues is undoubtedly and to this day remains extremely relevant in the structure of surgical pathology. Thus, the interaction of microorganisms with the macroorganism triggers a cascade of reactions with the release of inflammatory mediators (cytokines), which in turn cause persistent vasodilation. This leads to a violation of perfusion, and as a consequence of ischemia, purulent-necrotic foci and parenchymal organs. As a result, the penetration of antibacterial drugs and other medicines into the foci of inflammation is disrupted. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the cryoplasma – anti-enzyme complex used for the correction of thrombohemorrhagic syndrome in the complex treatment of patients with various variants of the course of common soft tissue phlegmon. The results of treatment of 165 patients with advanced soft tissue phlegmon were analyzed. The data of hemostasis indicators obtained during the study confirmed the development of thrombohemorrhagic syndrome in patients with common soft tissue phlegmons. This was indicated by depletion of the coagulation and anticoagulation systems, thrombinemia, and depression of fibrinolysis. Inclusion in the complex treatment of cryoplasma-anti-enzyme therapy (FFP, heparin, proteolysis inhibitors) it helps to eliminate the developing thrombohemorrhagic syndrome in patients with common soft tissue phlegmon. The course of the wound process improves, which contributes to the possibility of earlier plastic closure of the wound defect by 1.6 times. The number of deaths is reduced by 2.5 times.

**Keywords:** Cryoplasma-anti-enzyme complex, phlegmon, thrombohemorrhagic syndrome.

**For citation:** Tseymakh E.A., Zinchenko V.Yu. 2021. Selection of components of the cryoplasma-anti-enzyme complex in patients with advanced soft tissue phlegmon. Challenges in Modern Medicine. 44 (3): 356–368 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-356-368.

## Введение

Проблема лечения гнойно-некротических процессов мягких тканей, безусловно, и по сегодняшний день остается крайне актуальной в структуре хирургической патологии [Гельфанд и др., 2015; Парамонова и др., 2016; Миронов и др., 2018]. Так, взаимодействие микроорганизмов с макроорганизмом запускает каскад реакций с высвобождением медиаторов воспаления (цитокинов), которые, в свою очередь, вызывают стойкую вазодилатацию и нарушение микроциркуляции. Это приводит к нарушению перфузии и, как следствие, ишемии гнойно-некротических очагов и паренхиматозных органов [Дюсупов, Кенбаев, 2013; Литвицкий, 2020]. Вследствие этого нарушается проникновение в очаги воспаления антибактериальных препаратов и других лекарственных средств. С другой стороны, широкое использование антибиотиков приводит к формированию антибиотикорезистентной флоры, что еще в большей степени затрудняет лечение этой категории больных [Гусаров и др., 2017]. Сепсис, являясь наиболее грозным осложнением гнойно-некротических процессов, в значительной степени усугубляет течение воспалительных процессов [Венгеров и др., 2016; Руднов, Калабухов, 2016; Хацко и др., 2017]. При этом нарушается перфузия внутренних органов, что ведет к прогрессированию полиорганной недостаточности [Гоманова, Фокина, 2018]. Немаловажное значение в развитии этих процессов отводится тромбогеморрагическому синдрому [Морозов и др., 2016; Цвирко и др., 2018].

**Цель исследования** – оценить эффективность дифференцированного применения криоплазменно-антиферментного комплекса для коррекции тромбогеморрагического синдрома при лечении больных с различными вариантами течения флегмон мягких тканей.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 165 больных с различными вариантами течения флегмон мягких тканей. Исследование проводилось на базе КГБУЗ Городская больница № 8, в отделении гнойной хирургии.



Количество мужчин – 105 (63,6 %) превалировало над числом женщин – 60 (36,4 %). Возраст больных варьировал от 22 до 81 года. По клинико-морфологическим характеристикам больные распределялись по глубине распространения флегмон (субфасциальные – у 41 (24,8 %) больного, межмышечные – у 112 (67,9 %), забрюшинные – у 12 (7,3 %)), по характеру полученного экссудата (гнойные – у 56 (33,9 %) больных, гнилостные – у 14 (8,5 %), некротические – у 95 (57,6 %)), по анатомической распространенности (одна область – у 49 (29,7 %) больных, две – у 75 (45,5 %), три и более – у 41 (24,8 %)). При бактериологическом исследовании раневого экссудата наблюдалось превалирование Гр + флоры 98 (59,4 %) больных, над Гр- флорой – 41 (24,8 %) больной, также встречалась смешанная флора у 26 (15,8 %) больных. При этом факультативные анаэробы определялись у 53 (32,1 %) больных. В ряде случаев отмечалось наличие ассоциаций микроорганизмов (среди Гр+ флоры у 5 (3 %) больных, среди Гр- флоры – у 19 (11,5 %)). Всего выявлено 227 различных возбудителей. Чувствительность к антибиотикам у выделенной микрофлоры наблюдалась в 151 (66,5 %) случае, резистентность – в 76 (33,5 %) случаях. Все осложнения у исследуемых больных подразделялись на септические (сепсис – у 90 (54,5 %) больных; гематогенный остеомиелит – у 22 (33,8 %); метастатические абсцессы: ПЖК – у 25 (15,2 %), печени – у 7 (4,2 %), почек – у 4 (2,4 %), головного мозга – у 6 (3,6 %); бактериальный эндокардит – у 15 (9,1 %); стафилококковая деструкция легких – у 57 (34,5 %); медиастинит: передний – у 12 (7,3 %), задний – у 5 (3 %); микробная гангрена: пальцев – у 14 (8,5 %), нижних конечностей – у 21 (12,7 %), верхних конечностей – у 3 (1,8 %)); полиорганная недостаточность – у 90 (54,5 %) больных; гемореологические (острые язвы ЖКТ с кровотечением – у 32 (19,4 %) больных; мезентериальный тромбоз – у 1 (0,6 %); острый инфаркт миокарда – у 7 (4,2 %); инсульт – у 1 (0,6 %); тромбоэмболия легочной артерии – у 4 (2,4 %)). Так, всего в обеих группах наблюдалось 416 осложнений. Характер оперативных вмешательств у исследуемых больных был разнообразен: некрэктомия – у 98 (59,4 %) больных; наложение вторичных швов – у 139 (84,2 %); аутодермопластика – у 13 (7,9 %); остеоперфорация – у 21 (12,7 %); ампутация: пальцев – у 14 (8,5 %), стопы – у 2 (1,2 %), голени – у 10 (6,1 %), бедра – у 9 (5,5 %), плеча – у 3 (1,8 %); вскрытие и дренирование абсцессов: ПЖК – у 25 (15,2 %), печени – у 7 (4,2 %), почек – у 4 (2,4 %); вскрытие медиастинита: переднего – у 12 (7,3 %), заднего – у 5 (3 %); дренирование плевральной полости – у 57 (34,5 %); ушивание кровоточащих язв – у 32 (19,4 %); резекция кишки – у 1 (0,6 %). Всего выполнено 452 операции.

Больные по полу, возрасту, клинико-морфологическим характеристикам, характеру выделенной раневой микрофлоры, осложнениям и выполненным операциям не имели различий.

Больным было выполнено развернутое исследование системы гемостаза, а именно исследование общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ, АКТ), тромбоцитов и конечного этапа свертывания (ТВ, фибриноген), физиологических антикоагулянтов (АТ III, ИРП), тромбинемии (О-ФТ), фибринолиза (ХПа-ЗФ). С целью анализа данных, полученных в ходе исследования, была сформирована контрольная группа, включающая 74 здоровых человека (без признаков каких-либо заболеваний).

Распределение больных производилось по группам. Основная группа (1 группа) – в составе комплексного лечения получали криоплазменно-антиферментную терапию, группа сравнения (2 группа) – получала только базисное комплексное лечение.

Базисная лечебная тактика, применяемая у больных обширными флегмонами мягких тканей, состояла из широкого адекватного вскрытия с последующим дренированием гнойно-некротического очага, помимо этого назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия, вводимые парентерально, инфузионная и дезинтоксикационная терапия, анальгетики, коррекция гиповолемических и электролитных нарушений, а также по показаниям физиолечение, препараты для блокады протонной помпы, гемодиализ, нутритивная поддержка и деконтаминация кишечника.

В состав криоплезменно-антиферментного комплекса входили: свежемороженая плазма, гепарин, ингибиторы протеиназ.

Исходя из клинических данных, полученных результатов показателей гемостаза и степени их изменения, больные были распределены на 3 варианта течения.

Таблица 1

Table 1

Варианты течения распространенных флегмон мягких тканей  
 Variants of the course of common phlegmon of soft tissues

Варианты течения	Клинические данные	Изменения системы гемостаза	Компоненты КАК
Средне-тяжелое течение	Отграниченное гнойное поражение кожи, ПЖК, поверхностных фасций, без бурной клинической картины	Гиперкоагуляция. Незначительное снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III 70-90 % и ИРП 75–85 %) Незначительная тромбинемия (О-ФТ до 13,8 г/л / 10 <sup>-2</sup> )	Свежемороженая плазма 200–400 мл с 2,5 тыс. ЕД гепарина на 200 мл плазмы в сутки Гепарин по 5 тыс. ЕД 4 раза в день
Тяжелое течение	Гнойное либо гнилостное поражение фасций и фасциальных структур, мышечных футляров с выраженной клинической картиной, наличием системной воспалительной реакции	Умеренное снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III 60–70 % и ИРП 65–75 %) Умеренная тромбинемия (О-ФТ 13,8–20,3 г/л / 10 <sup>-2</sup> ). Снижение фибринолиза (ХПа-3Ф 52,4 – 60,5 мин)	Свежемороженая плазма 400–700 мл с гепарином по 2,5 тыс. ЕД на каждые 200 мл плазмы в сутки Гепарин по 2,5 тыс. ЕД 4 раза в день Ингибиторы протеиназ – контрикал или гордокс 100 тыс. АЕ или 500 тыс. КИЕ в первые сутки, затем 80–100 тыс. АЕ и 150 тыс. КИЕ 4–5 дней соответственно
Септическое течение	Гнойное либо гнилостное поражение без отграничения процесса с поражением глубоких фасций и мышц, бурной клинической картиной, сепсисом с полиорганной недостаточностью	Гипокоагуляция Значительное снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III < 60 % и ИРП < 65 %) Выраженная тромбинемия (О-ФТ > 20,3 г/л / 10 <sup>-2</sup> ) и депрессия фибринолиза (ХПа-3Ф > 60,5 мин)	Свежемороженая плазма 700–900 мл с гепарином по 2,5 тыс. ЕД на каждые 200 мл плазмы в сутки Гепарин по 2,5 тыс. ЕД 2 раза в день Ингибиторы протеиназ – контрикал или гордокс 200 тыс. АЕ или 1 млн КИЕ в первые сутки, затем 100 тыс. АЕ и 600 тыс. КИЕ 4–5 дней соответственно

Достоверность и различия статистических данных оценивались программой STATISTICA – 7.0.

### Результаты исследования и обсуждение

У больных обширными флегмонами мягких тканей данные, полученные в ходе проведенного исследования, указывали на развитие тромбогеморрагического синдрома, который проявляется истощением как со стороны свертывающей, так и противосвертывающей систем, тромбинемией и депрессией фибринолиза.

При анализе данных тромбоцитарного звена (рис. 1) и общих коагуляционных тестов (АЧТВ (рис. 2), ПТВ (рис. 3) и АКГ (рис. 4)) отмечается увеличение количества тромбоцитов при среднетяжелом течении, затем при нарастании тяжести течения гнойно-некротического процесса падение уровня тромбоцитов. При этом количество тромбоцитов при септическом течении в 1,7 раза ниже, чем при тяжелом ( $p < 0,001$ ).

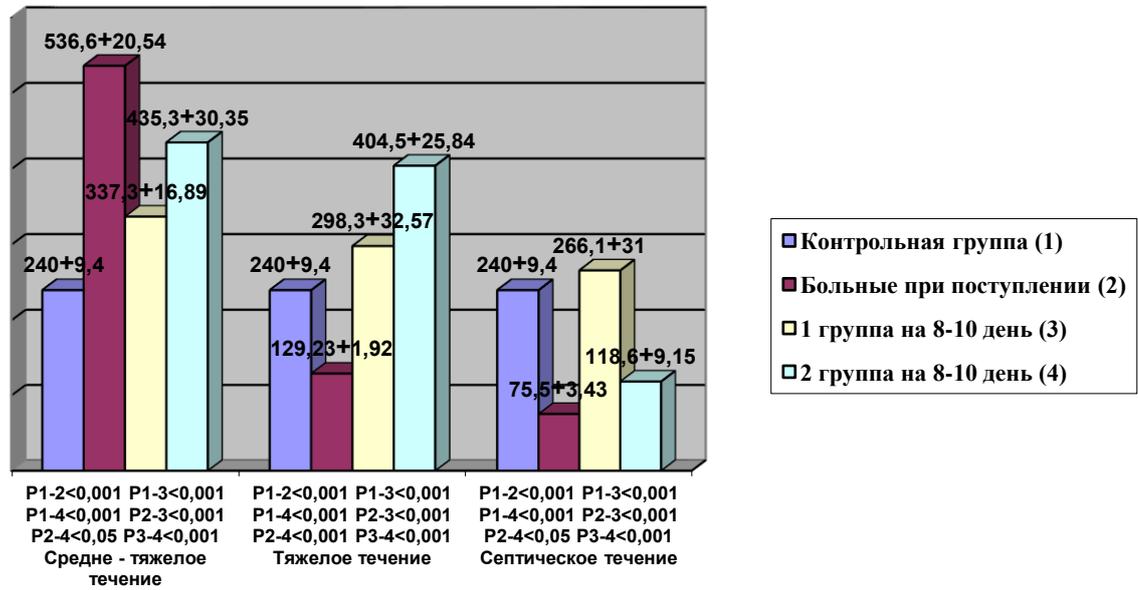


Рис. 1. Динамика изменений показателей тромбоцитов у больных обширными флегмонами мягких тканей

Fig. 1. Dynamics of changes in platelet counts in patients with advanced soft tissue phlegmon

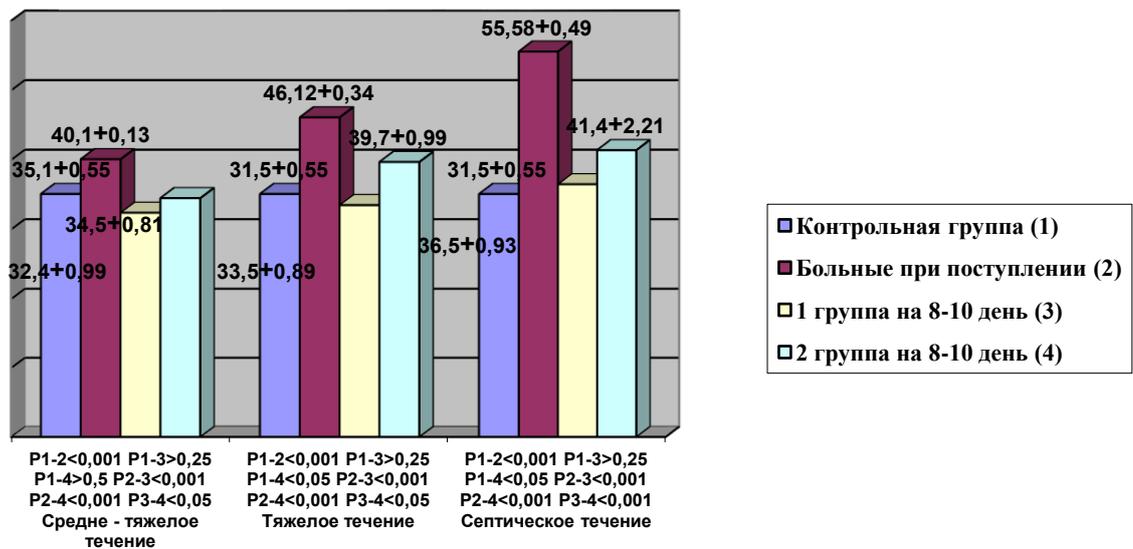


Рис. 2. Динамика изменений показателей активированного частичного тромбопластинового времени у больных обширными флегмонами мягких тканей

Fig. 2. Dynamics of changes in the parameters of activated partial thromboplastin time in patients with advanced soft tissue phlegmon

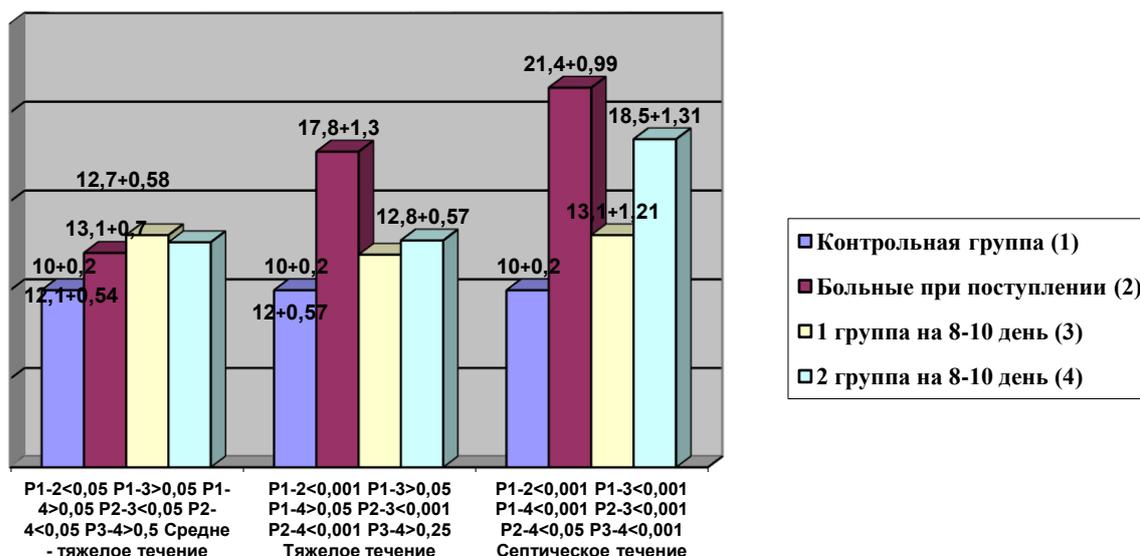


Рис. 3. Динамика изменений показателей аутокоагуляционного теста у больных обширными флегмонами мягких тканей  
Fig. 3. Dynamics of changes in the parameters of the autocoagulation test in patients with common soft tissue phlegmon

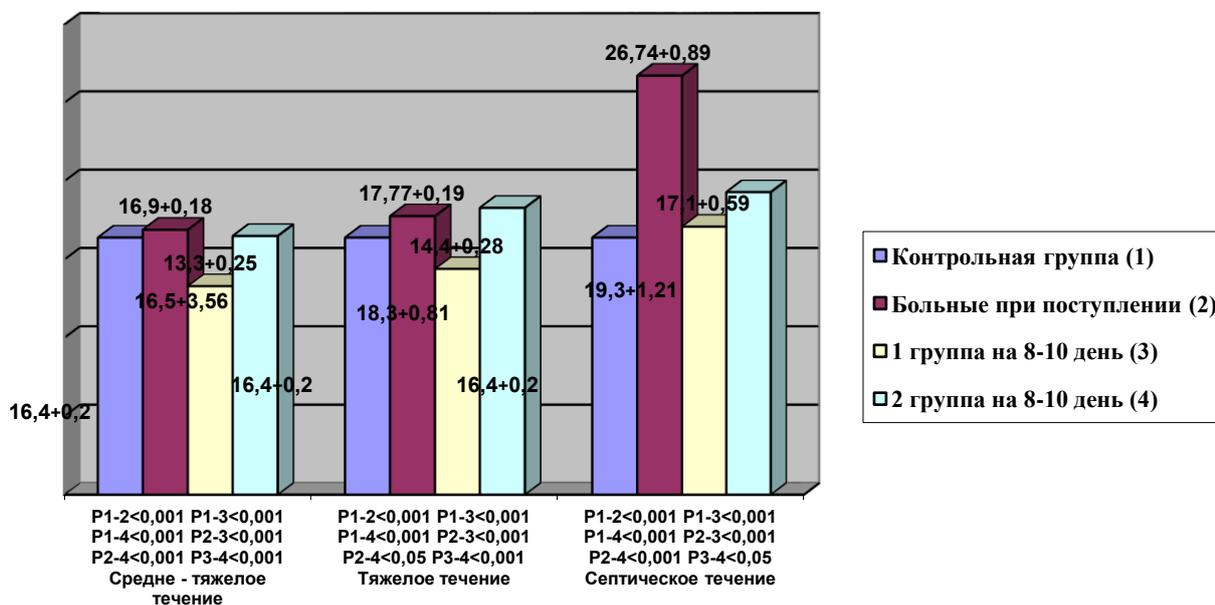


Рис. 4. Динамика изменений показателей протромбинового времени у больных обширными флегмонами мягких тканей  
Fig. 4. Dynamics of changes in prothrombin time in patients with advanced soft tissue phlegmon

Анализ показателей конечного этапа свертывания (фибриноген (рис. 5) и ТВ (рис. 6)) показал гиперфибриногемию. При этом при нарастании тяжести течения наблюдается снижение количества фибриногена (до гипофибриногемии у ряда пациентов в стадию гипокоагуляции), что указывает на ДВС-синдром.

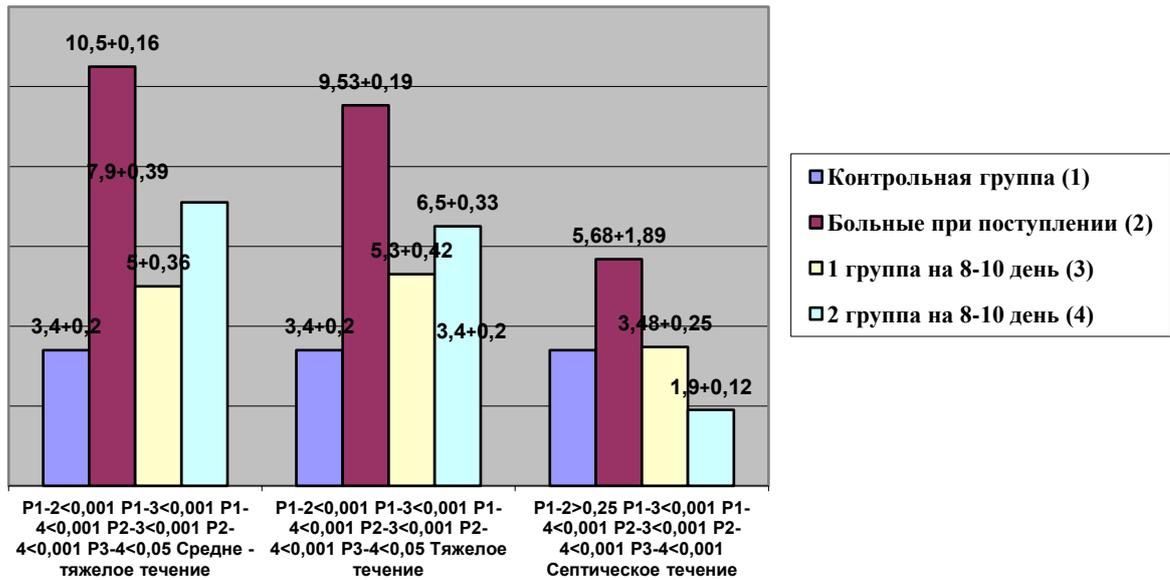


Рис. 5. Динамика изменений показателей фибриногена у больных обширными флегмонами мягких тканей

Fig. 5. Dynamics of changes in fibrinogen parameters in patients with advanced soft tissue phlegmon

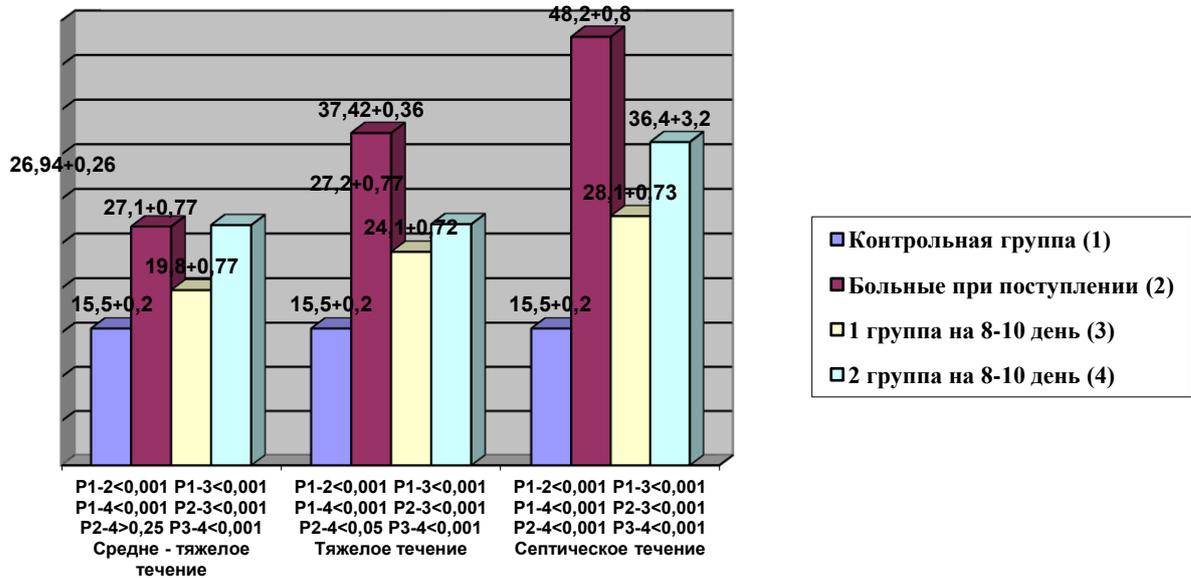


Рис. 6. Динамика изменений показателей тромбинового времени у больных обширными флегмонами мягких тканей

Fig. 6. Dynamics of changes in the parameters of thrombin time in patients with common soft tissue phlegmon

Данные показателей физиологических антикоагулянтов показывали выраженное падение АТ III (рис. 7) и ИРП (рис. 8). При этом уровень падения напрямую зависел от тяжести течения гнойно-некротического процесса. Так, АТ III был ниже, чем в контрольной группе, в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ). А показатели при септическом течении были на 31,6 % ниже, чем при среднетяжелом течении ( $p < 0,001$ ).

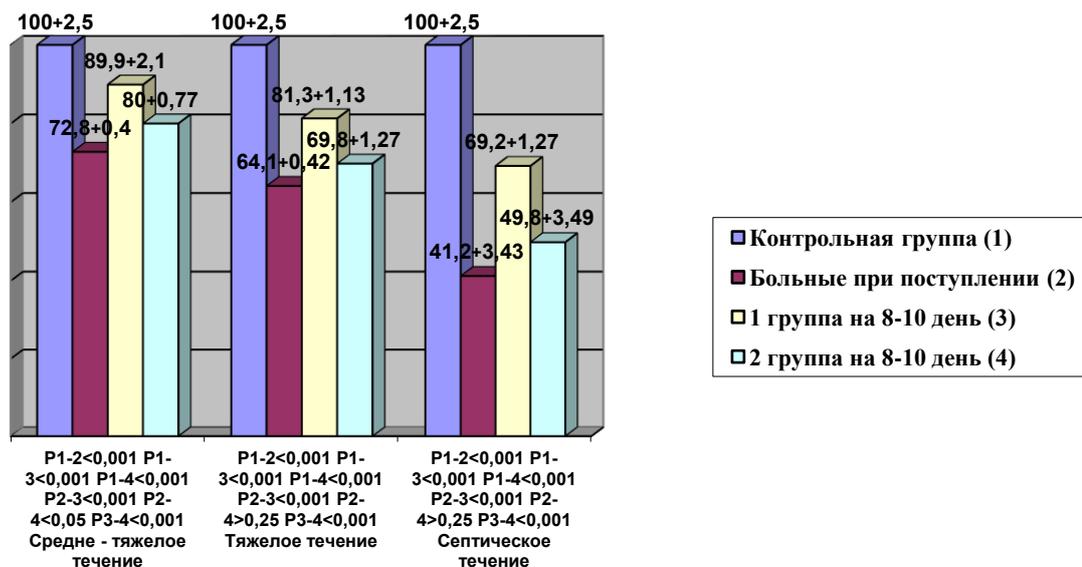


Рис. 7. Динамика изменений показателей антитромбина III у больных обширными флегмонами мягких тканей

Fig. 7. Dynamics of changes in antithrombin III parameters in patients with advanced soft tissue phlegmon

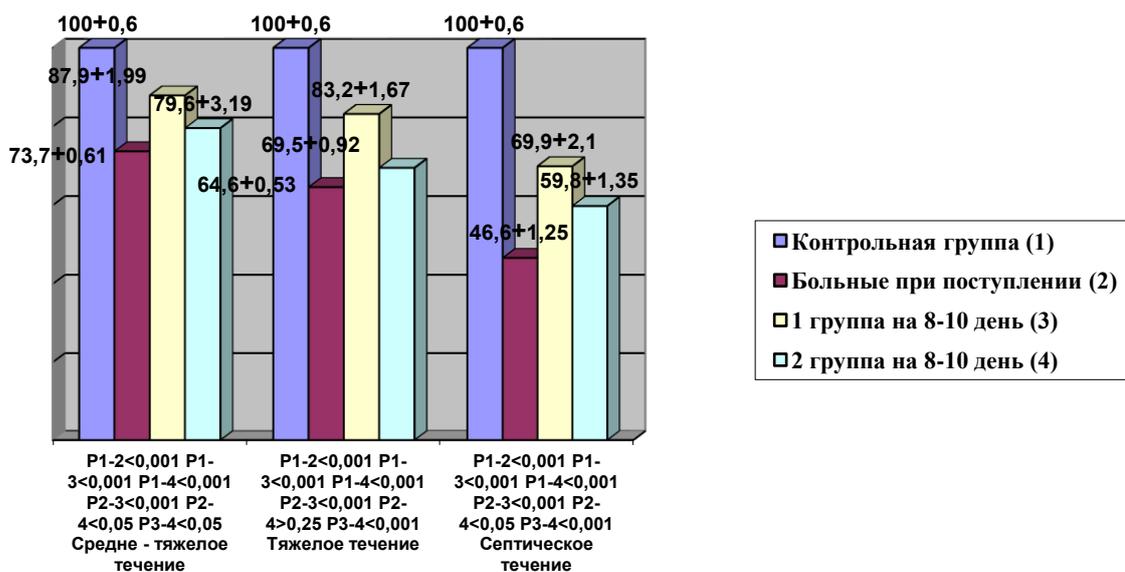


Рис. 8. Динамика изменений показателей индекса резерва плазминогена у больных обширными флегмонами мягких тканей

Fig. 8. Dynamics of changes in the index of plasminogen reserve in patients with advanced soft tissue phlegmon

Данные О-ФТ (рис. 9) указывали, что распространенные флегмоны мягких тканей сопровождаются тромбинемией, а по данным ХПа-3Ф (рис. 10) – депрессией фибринолиза. При этом уровень тромбинемии и депрессии фибринолиза зависели от тяжести течения. Так, показатели О-ФТ при среднетяжелом течении превышали показатели контрольной группы в 2,31 раз, а при септическом – в 4,7 раз ( $p < 0,001$ ), что позволяет оценить уровень тромбинемии (по данным О-ФТ) количественно. Одновременно отмечается и депрессия фибринолиза. Так, показатели ХПа-3Ф при среднетяжелом течении превышают показатели контрольной группы в 6,4 раза, а при септическом – в 8,6 раз ( $p < 0,001$ ).

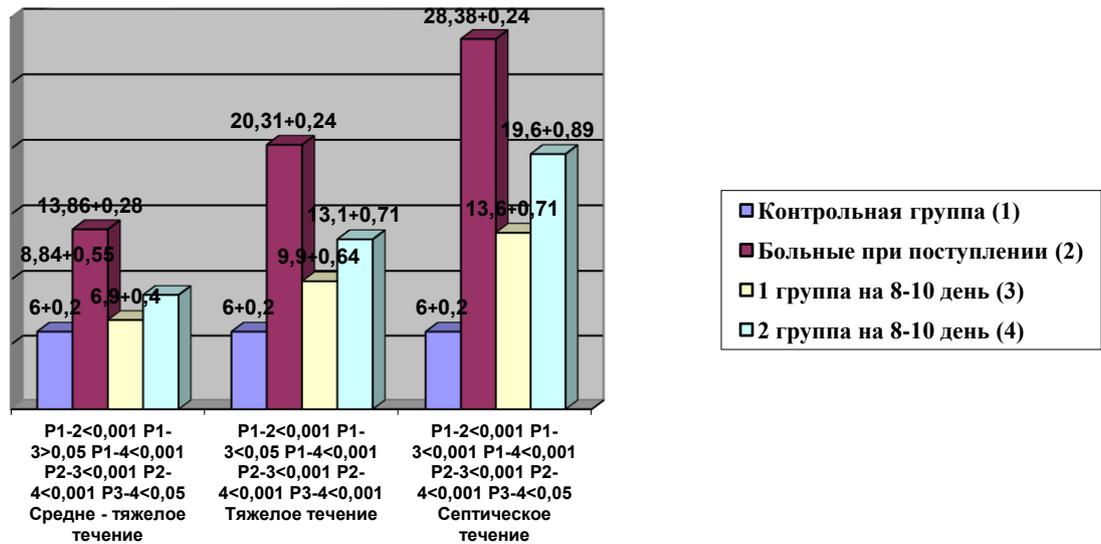


Рис. 9. Динамика изменений показателей тромбинемии у больных обширными флегмонами мягких тканей  
Fig. 9. Dynamics of changes in the indicators of thrombinemia in patients with common soft tissue phlegmon

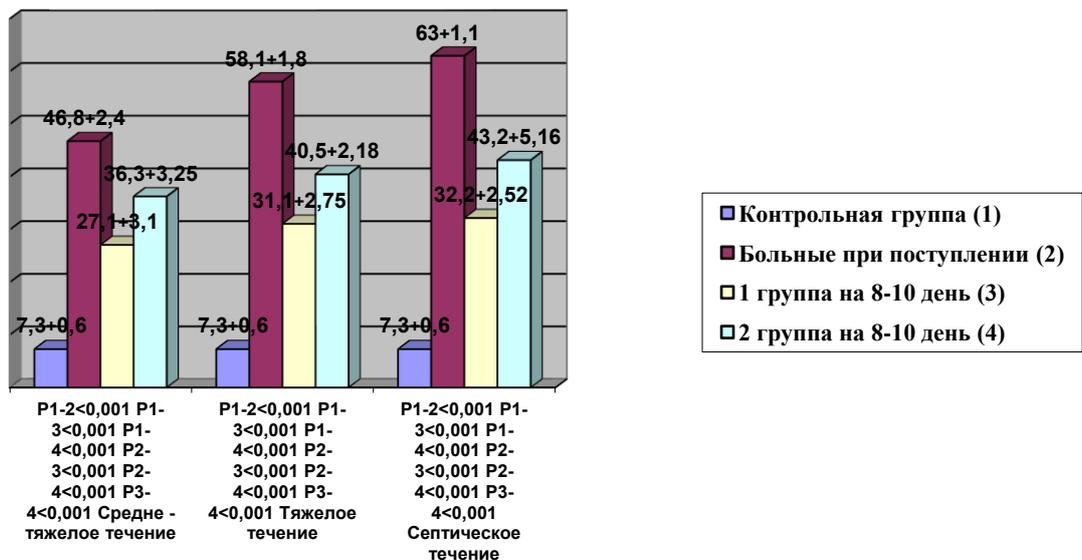


Рис. 10. Динамика изменений показателей фибринолиза у больных обширными флегмонами мягких тканей  
Fig. 10. Dynamics of changes in the parameters of fibrinolysis in patients with advanced soft tissue phlegmon

Данные показателей гемостаза, полученные в ходе исследования, подтверждали развитие у больных с различными вариантами течения флегмон мягких тканей тромбогеморрагического синдрома, на что указывало истощение свертывающей и противосвертывающей систем, тромбинемия и депрессия фибринолиза, что способствовало нарушению кровотока в микроциркуляторном русле и, как следствие, усилению протеолиза в очаге воспаления.

Для коррекции развивающегося тромбогеморрагического синдрома применяли в составе лечения криоплазменно-антиферментный комплекс, включающий все необходимые компоненты, в том числе факторы свертывания, естественные антикоагулянты, дей-

ствие которых направлено на улучшение микроциркуляции, увеличения доступности воспалительных очагов к антибактериальной терапии, профилактике прогрессирования полиорганной недостаточности.

Эффективность криоплазменно-антиферментного комплекса оценивалась на 8–10 день от начала использования (см. рис. 1–10).

Так, при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса сокращалась длительность фазы воспаления (более раннее отсутствие некрозов, фибрина и гнойного экссудата) на 5,5 дня, ускоряется фаза заживления (более раннее появление грануляционной ткани) на 5,4 дня ( $< 0,001$ ) (таб. 2).

Таблица 2  
Table 2

Динамика течения раневого процесса у больных обширными флегмонами мягких тканей  
Dynamics of the course of the wound process in patients with widespread phlegmon of soft tissues

Характеристики раневого процесса (дни)	1 группа (n = 82)	2 группа (n = 83)	P
Отсутствие некрозов в ране	6,2 ± 0,88	14,9 ± 1,16	< 0,001
Отсутствие фибрина в ране	10,3 ± 0,98	16,1 ± 1,4	< 0,001
Отсутствие гнойного отделяемого из раны	6,5 ± 0,52	11,3 ± 0,94	< 0,001
Заполнение раны грануляционной тканью	13,7 ± 1,04	19,1 ± 1,68	< 0,001
Отрицательный бактериологический посев раневого экссудата	10,5 ± 0,95	16,03 ± 1,12	< 0,001

Анализируя исходы заболевания, отмечено отсутствие случаев летальных исходов в группе больных с тяжелым течением и снижение летальности в группе больных с септическим течением в 1,9 раз ( $< 0,001$ ) (таб. 3).

Таблица 3  
Table 3

Исходы заболевания  
Outcomes of the disease

Варианты течения	Исходы заболевания													
	1 группа (n = 82)				2 группа (n = 83)				p	p1	Обе группы (n = 165)			
	Выздоровело		Умерло		Выздоровело		Умерло				Выздоровело		Умерло	
Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%	
Среднетяжелое течение	14	17,1	–	–	13	15,7	–	–	> 0,5	> 0,5	27	16,4	–	–
Тяжелое течение	24	29,3	–	–	19	22,9	6	7,2	< 0,05	< 0,001	43	26,1	6	3,5
Септическое течение	34	41,5	10	12,1	26	31,3	19	22,9	< 0,001	< 0,001	60	36,4	29	17,6
Всего	72	87,9	10	12,1	58	69,9	25	30,1	< 0,001	< 0,001	130	78,9	35	21,1

Примечание: p – достоверность различий выздоровевших больных, p1 – достоверность различий умерших больных.

В структуре причин, непосредственно вызвавших летальный исход, превалировали в обеих группах септический шок и прогрессирующая полиорганная недостаточность. Однако у больных, в состав лечения которых входил криоплазменно-антиферментный комплекс, снижалось прогрессирование полиорганной недостаточности в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). И наряду с этим снижалось количество тромботических и тромбоэмболических осложнений (рис. 11).

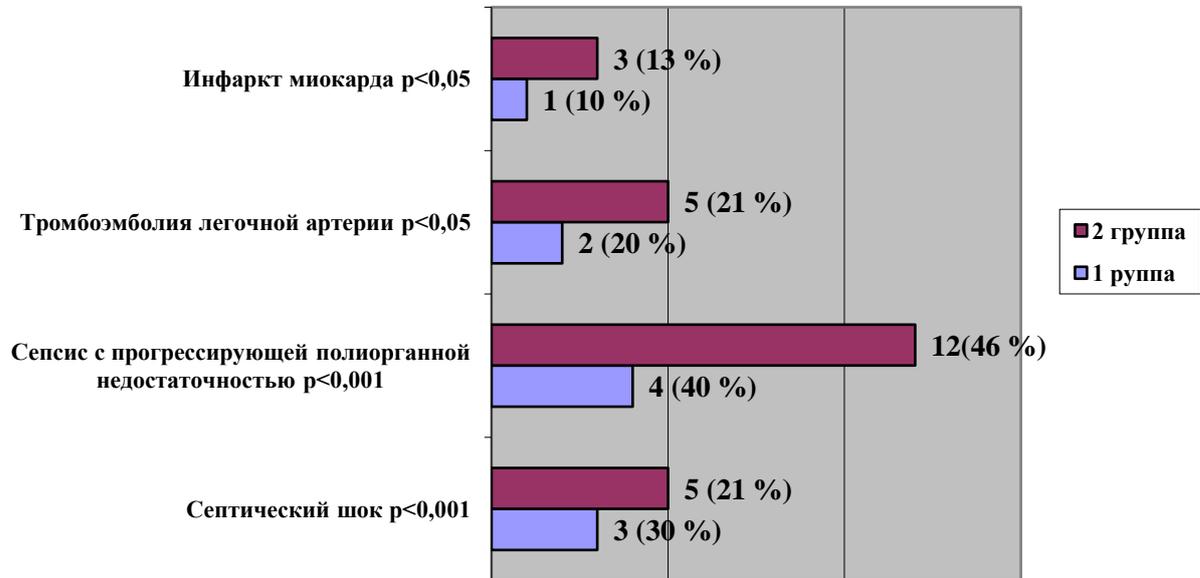


Рис. 11. Причины, непосредственно вызвавшие летальный исход  
 Fig. 11. The reasons that directly caused the fatal outcome

### Заключение

Включение в состав комплексного лечения криоплазменно-антиферментной терапии (свежезамороженная плазма, гепарин, ингибиторы протеолиза) способствует устранению развивающегося тромбгеморрагического синдрома у больных с различными вариантами течения флегмон мягких тканей. Выбранные дозировки компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса являются рациональными и эффективными в комплексном лечении больных с различными вариантами течения распространенных флегмон мягких тканей. Так отмечается улучшение течения раневого процесса, раны в послеоперационном периоде быстрее очищаются от некротических масс и гнойного экссудата, заполняясь при этом здоровой грануляционной тканью, что способствует возможности более раннего пластического закрытия раневого дефекта в 1,6 раз. Применение в комплексном лечении больных флегмонами мягких тканей подобранных дозировок криоплазменно-антиферментной терапии способствует снижению количества летальных исходов в 2,5 раза. В структуре причин, непосредственно вызвавших летальный исход, основными являются септический шок и прогрессирующая полиорганная недостаточность, однако в группе больных, получающих в составе лечения криоплазменно-антиферментный комплекс, отмечено снижение прогрессирования полиорганной недостаточности, а также значительно реже встречаются тромботические и тромбоэмболические осложнения.

### Список литературы

1. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Угринова А.П., Сафонова А.П., Матосова С.В., Свистунова Т.С., Шипулина О.Ю., Коваленко Т.М., Молотилова Т.Н., Чернышов Д.В. 2016. Сепсис. Анализ\_современных концепций. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 1 (14): 119–127.

2. Гельфанд Б.Р. и редакционный совет, коллектив авторов. 2015. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е издание. М., 109 стр.
3. Гоманова Л.И., Фокина М.А. 2018. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока. Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. 16 (3–4): 120–131. doi.org/10.24411/2227-9490-2018-12072.
4. Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. 2017. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 12 (2): 95–102.
5. Дюсупов К.Б., Кенбаев В.О. 2013. Бактериальная микрофлора и свойства микрофлоры при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области. Вестник КазНМУ. 4 (1): 225–227.
6. Литвицкий П.Ф. 2020. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 19 (1): 82–92. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
7. Миронов М.А., Блинова Е.В., Степаненко И.С., Блинов Д.С., Абросимов А.В., Кильмякшина М.Ф., Дыдыкин С.С., Пахомов Д.А., Нелипа М.В., Чудайкин А.Н. 2018. Перспективный подход к оптимизации заживления инфицированных послеоперационных ран. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 4: 23–28. DOI: 10.17116/operhirurg2018204123.
8. Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. 2016. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 1: 241–252. doi.org/10.12737/18605.
9. Парамонова О.А., Савченко Ю.П., Гербова Т.В., Уварова А.Г. 2018. Современные аспекты лечения флегмон лица и шеи. Кубанский научный медицинский вестник. 25 (5): 58–64. DOI: 10.25207/1608-62282018-25-5-58-64.
10. Руднов В.А., Калабухов В.В. 2016. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реанимации. 13 (4): 4–11. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
11. Хацко В.В., Потапов В.В., Зенин О.К. 2017. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 3 (43): 139–150. doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-15.
12. Цвирко Д.Г., Значинский В.А., Смирнова Л.А. 2018. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Медицинские новости. 5: 47–51.

## References

1. Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Ugrinova A.P., Safonova A.P., Matosova S.V., Svistunova T.S., Shipulina O.Yu., Kovalenko T.M., Molotilova T.N., Cherny`shov D.V. 2016. Sepsis. Analiz sovremenny`x koncepcij [Sepsis. Analysis of modern concepts]. Infekcionny`e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 1 (14): 119–127.
2. Gel`fand B.R. i redakcionny`j sovet, kollektiv avtorov. 2015. Xirurgicheskie infekcii kozhi i myagkix tkanej [Surgical infections of the skin and soft tissues]. Rossijskie nacional`ny`e rekomendacii. 2-e izdanie. M., 109 str.
3. Gomanova L.I., Fokina M.A. 2018. Sovremenny`e predstavleniya o patogeneticheskix mexanizmax septicheskogo shoka [Modern ideas about the pathogenetic mechanisms of septic shock]. E`lektronnoe nauchnoe izdanie Al`manax Prostranstvo i Vremya. 16 (3–4): 120–131. doi.org/10.24411/2227-9490-2018-12072.
4. Gusarov V.G., Karpov O.E`. Zamyatin M.N. 2017. Antibiotikorezistentnost` xirurgicheskix infekcij: sovremennoe sostoyanii problemy` [Antibiotic resistance of surgical infections: the current state of the problem]. Vestnik Nacional`nogo medico-xirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 12 (2): 95–102.
5. Dyusupov K.B., Kenbaev V.O. 2013. Bakterial`naya mikroflora i svojstva mikroflory` pri abscessax i flegmonax chelyustno-licevoj oblasti [Bacterial microflora and microflora properties in abscesses and phlegmon of the maxillofacial region]. Vestnik KazNMU. 4 (1): 225–227.
6. Litviczkij P.F. 2020. Narusheniya regionarnogo krovotoka i mikrocirkulyacii. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulyaciya [Violations of regional blood flow and microcirculation]. 19 (1): 82–92. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
7. Mironov M.A., Blinova E.V., Stepanenko I.S., Blinov D.S., Abrosimov A.V., Kil`myakshina M.F., Dy`dy`kin S.S., Paxomov D.A., Nelipa M.V., Chudajkin A.N. 2018. Perspektivny`j



podxod k optimizacii zashivleniya inficirovanny`x posleoperacionny`x ran [A promising approach to optimizing the healing of infected postoperative wounds]. *Operativnaya xirurgiya i klinicheskaya anatomiya*. 4: 23–28. DOI: 10.17116/operhirurg2018204123.

8. Morozov V.N., Gladkix P.G., Xadarceva K.A. 2016. Disseminirovannoe vnutrisudistoe svyorty`vanie krovi (obzor literatury`) [Disseminated intravascular coagulation (literature review)]. *Vestnik novy`x medicinskix texnologij*. 1: 241–252. doi.org/10.12737/18605.

9. Paramonova O.A., Savchenko Yu.P., Gerbova T.V., Uvarova A.G. 2018. Sovremennye aspekty` lecheniya flegmon licza i shei [Modern aspects of the treatment of phlegmon of the face and neck]. *Kubanskij nauchny`j medicinskij vestnik*. 25 (5): 58–64. DOI: 10.25207/1608-62282018-25-5-58-64.

10. Rudnov V.A., Kalabuxov V.V. 2016. Sepsis-3: obnovlenny`e klyuchevy`e polozheniya, potencial`ny`e problemy` i dal`nejshie prakticheskie shagi [Sepsis-3: updated key provisions, potential problems and further practical steps]. *Vestnik anesteziologii i reanimacii*. 13 (4): 4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.

11. Xaczko V.V., Potapov V.V., Zenin O.K. 2017. E`tiologiya, patogenez i diagnostika sepsisa (obzor literatury`) [Etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis (literature review)]. *Izvestiya vy`sshix uchebny`x zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 3 (43): 139–150. DOI: org/10.21685/2072-3032-2017-3-1.

12. Czvirko D.G., Znachinskij V.A., Smirnova L.A. 2018. Diagnostika i lechenie disseminirovannogo vnutrisudistogo sverty`vaniya krovi [Diagnosis and treatment of disseminated intravascular blood clotting]. *Medicinskie novosti*. 5: 47–51.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Цеймах Евгений Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

**Evgeny A. Tseymakh**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Altai State Medical University, Barnaul, Russia

**Зинченко Виктор Юрьевич**, ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия. Врач-хирург отделения гнойной хирургии Городской больницы № 8, г. Барнаул, Россия

**Viktor Yu. Zinchenko**, assistant of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Altai State Medical University, Barnaul, Russia. Doctor-surgeon of the Department of purulent surgery of the City Hospital № 8, Barnaul, Russia