

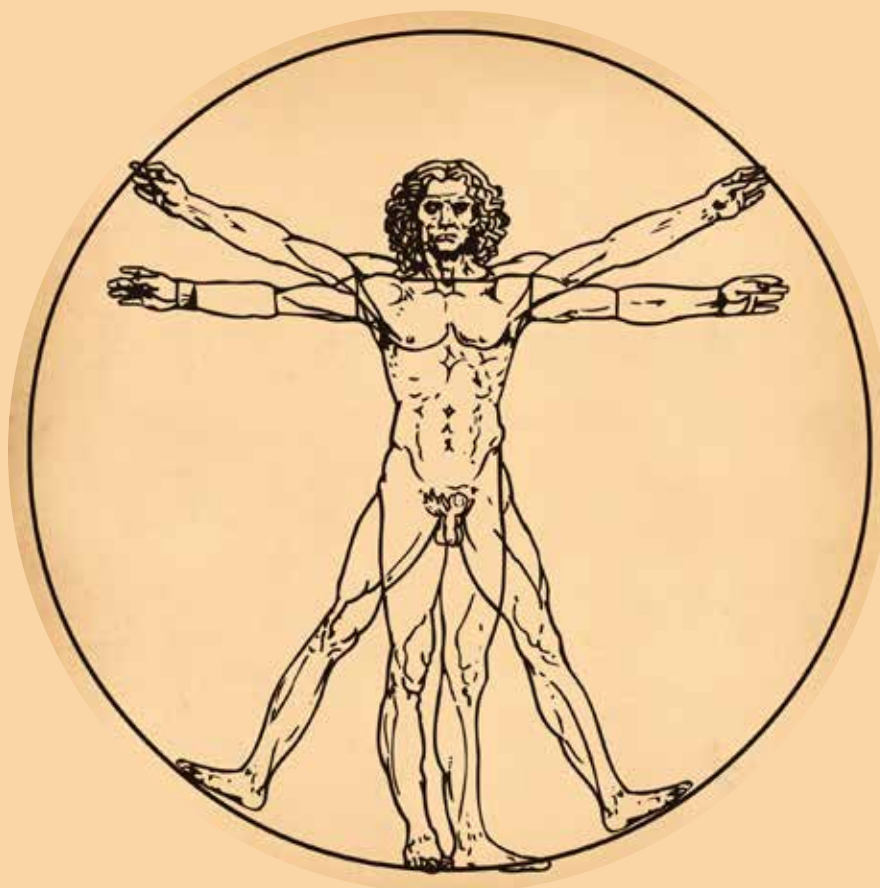


**НИУ
БелГУ**
BELGOROD STATE
UNIVERSITY (BSU)

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

CHALLENGES IN MODERN MEDICINE



16+

Том 43, № 4

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ 2020. Том 43, № 4

Ранее 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: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, 14.01.17 – хирургия, 14.01.14 – 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

В.Ф. Куликовский, доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

Заместитель главного редактора

О.А. Ефремова, доктор медицинских наук, доцент (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:

В.В. Бадюкин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, 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. Коханова. Корректура, компьютерная верстка и оригинал-макет А.Н. Оберемок. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Гарнитура Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Уч.-изд. л. 11,3. Дата выхода 30.12.2020. Оригинал-макет подготовлен отделом объединенной редакции научных журналов НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

СОДЕРЖАНИЕ

469 Памяти главного редактора журнала, профессора Владимира Федоровича Куликовского

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- 473 **Ходош Э.М., Грифф С.Л., Ивахно И.В.**
Клинико-лучевые и морфологические особенности COVID-19 ассоциированной пневмонии в динамике заболевания
- 490 **Матвеев М.С.**
Сравнительный анализ блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии
- 498 **Чупаха М.В., Белоусова О.Н., Кочина Е.А.**
Влияние синдрома Х на развитие сердечно-сосудистой патологии
- 509 **Соловьева Э.Н., Калюта Т.Ю., Кажкин О.А., Глухова Н.А., Рыжова Г.В., Володько Л.Ф.**
Клинический случай длительной дифференциальной диагностики диссеминированного процесса в легких как проявление смешанного заболевания соединительной ткани

КАРДИОЛОГИЯ

- 522 **Ван Ч., Асафьева Е.А., Макеева Т.И.**
Прогностическое значение п-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида при долгосрочном прогнозе желудочковой аритмии у больных сахарным диабетом с острым коронарным синдромом молодого и среднего возраста
- 539 **Головина Н.И., Лыков Ю.А.**
Структурно-функциональные изменения почек и их влияние на сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов
- 549 **Васильева Л.В., Татаринцева Ю.В., Гостева Е.В., Попов С.Ю.**
Взаимосвязь артериальной гипертензии, метаболического синдрома с дефицитом витамина D у женщин

СТОМАТОЛОГИЯ

- 560 **Гришин П.О., Калинин Е.А., Симахов Р.В.**
Клинические исследования особенностей непосредственной имплантации и немедленной нагрузки с использованием имплантационной системы HUMANA DENTAL
- 573 **Хубиева Б.Х., Зеленский В.А.**
Модернизация контроля качества медицинских услуг
- 582 **Орлова С.Е., Иванова В.А., Арыхова Л.К., Борисов В.В.**
Выбор лечебных материалов в качестве корневого наполнителя среди биоактивных силеров (обзор литературы)

ХИРУРГИЯ

- 590 **Сазоненков М.А., Исмаев Х.Х., Эрнст Э.Э., Москалев А.С., Кузубова А.В., Аскари И.В., Ближеская Н.Н., Коваленко И.Б.**
Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015–2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа

CHALLENGES IN MODERN MEDICINE

2020. Volume 43, № 4

Previously, the journal was published under the title «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: 14.01.04 – internal diseases, 14.01.05 – cardiology, 14.01.17 – surgery, 14.01.14 – 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

V.F. Kulikovskiy, doctor of medicine sciences, professor, Director Medical Institute (BSU, Belgorod, Russia)

Deputy of chief editor

O.A. Efremova, doctor of medicine sciences, professor (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:

V.V. Badokin, doctor of medical sciences, professor, head of the department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, 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. Kokhanova. Pag Proofreading, computer imposition A.N. Oberemok. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Typeface Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Publisher's signature 11,3. Date of publishing: 31.12.2020. Dummy layout is replicated at Publishing House «BelSU» Belgorod National Research University. Address: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

CONTENTS

- 469 To the memory of the Editor-in-Chief of the journal, professor Vladimir Fedorovich Kulikovsky

INTERNAL DISEASES

- 473 **Khodosh E.M., Griff S.L., Ivakhno I.V.**
Clinical radiation and morphological features of COVID-19 associated pneumonia in the dynamics of the disease
- 490 **Matveenko M.S.**
Comparative analysis of the angiotensin receptors blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension (review of literature)
- 498 **Chupakha M.V., Belousova O.N., Kochinova E.A.**
Influence of syndrome X on the development of cardiovascular pathology
- 509 **Solovyeva E.N., Kalyuta T.Y., Kazhekin O.A., Glukhova N.A., Rizhova G.V., Volodko L.F.**
A clinical case of long-term differential diagnosis of a disseminated process in the lungs as a manifestation of mixed connective tissue disease

CARDIOLOGY

- 522 **Zheming Wang, Asafieva E.A., Makeeva T.I.**
Predictive value of the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in the long-term prognosis of ventricular arrhythmia in diabetic patients with acute coronary syndrome of young and middle age
- 539 **Golovina N.I., Lykov Yu.A.**
Structural and functional changes in the kidneys and their effect on cardiovascular risk in elderly patients
- 549 **Vasilieva L.V., Tatarintseva Y.V., Gosteva E.V., Popov S.Y.**
Relationship of arterial hypertension, metabolic syndrome with vitamin D deficiency in women

STOMATOLOGY

- 560 **Grishin P.O., Kalinnikova E.A., Simahov R.V.**
Clinical studies feature immediate implantation and immediate load using HUMANA DENTAL implant system
- 573 **Hubieva B.H., Zelenskiy V.A.**
Modernization of the quality control of medical services
- 582 **Orlova S.E., Ivanova V.A., Arykhova L.K., Borisov V.V.**
The selection of medicinal materials as a root filler among bioactive sealer (review of literature)

SURGERY

- 590 **Sazonenkov M.A., Ismatov Kh.H., Ernst E.E, Moskalev A.V, Kuzubova A.V., Askary I.V., Blizhenskaya N.N., Kovalenko I.B.**
Operated mitral valve disease. The structure of the etiology and types of surgical intervention for the period 2015–2020 in the cardiac surgery department of Belgorod Regional Clinical Hospital

Памяти главного редактора журнала, профессора Владимира Федоровича Куликовского



23 февраля 2020 года исполнилось 70 лет со дня рождения Владимира Федоровича Куликовского, а 5 октября этого же года его не стало. Его имя известно каждому, кто посвятил свою жизнь медицине, не только в Белгороде, но и далеко за его пределами. Его вспоминают с благодарностью больные, с которыми так или иначе пересеклась его жизнь. Родные, близкие, просто знакомые – все были обогреты его теплом.

Мы всегда будем помнить Владимира Федоровича интеллигентным, мудрым, умеющим шутить и понимающим

добрый юмор. Человеком с мягкой улыбкой и обаянием. Говорить с ним можно было на любую тему, он активно поддерживал разговор. Запомнился он как руководитель, способный понять подчиненных, пойти им навстречу, а когда необходимо – встать на их защиту. Творческий человек, имеющий разносторонние интересы, знающий и почитающий историю развития Белгородчины, вложивший в ее развитие много сил и энергии.

Родился Владимир Федорович 23 февраля 1950 года в семье служащих в п. Борисовка Борисовского района Белгородской области. В 1973 году успешно окончил Курский государственный медицинский университет, посвятив себя хирургии. Клинический опыт нелегкой работы получил, работая за границей, в далекой Республике Гвинея-Бисау, г. Габу. Там же показал и свои организаторские способности, возглавив хирургическое отделение регионального госпиталя.

Вернувшись на родину, работал хирургом в Белгородской областной клинической больнице. С именем Владимира Федоровича Куликовского связано становление и развитие колопроктологии, инновационное развитие хирургии в Белгородской области. С открытием в 1986 году колопроктологического отделения возглавил его и колопроктологическую службу области в качестве главного колопроктолога. Глубокие знания и мастерство отмечены присвоением ему высшей квалификационной категории по специальности «колопроктология». За большой вклад в развитие колопроктологической помощи населению региона он был избран членом Правления Ассоциации врачей-колопроктологов Российской Федерации. В 1996 году присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Владимир Федорович внес большой научный вклад в развитие хирургии. В 1992 году он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1997 году – докторскую диссертацию по специальности 14.00.27 «хирургия». Первые работы В.Ф. Куликовского были посвящены актуальным вопросам общей хирургии, доклиническим и клиническим исследованиям эффективности применения новых препаратов на основе мазей и пенных аэрозолей при местном лечении инфицированных ран и ожогов. Разработанные В.Ф. Куликовским пенные аэрозоли с антисептическим, противовоспалительным и ранозаживляющим действием нашли широкое применение в колопроктологии для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений.

Одним из первых в стране им были проведены комплексные исследования, направленные на разработку различных способов оценки герметичности толстокишечных анастомозов с помощью указанных лекарственных препаратов. Заслуженное признание кол-



лег получили и предложенные методики облегчения поиска и выделения культи отключенной кишки при выполнении реконструктивно-восстановительных операций.

Владимир Федорович внес существенный вклад в разработку проблемы хирургического лечения опущения тазового дна и органов малого таза. Комплексные исследования В.Ф. Куликовского позволили научно обосновать рациональные пути решения проблемы тазового пролапса у женщин и связанных с этим заболеваний, разработать оригинальные методики оперативного лечения этой патологии. Впервые в отечественной науке и практике им были проведены исследования оценки качества жизни данной категории больных в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Результаты этих исследований легли в основу первых в России монографий, посвященных тазовому пролапсу.

В.Ф. Куликовским написан ряд работ, посвященных вопросам профилактики осложнений после операций на толстой кишке и промежности. Проведено экспериментально-клиническое обоснование преимуществ однорядного серозно-мышечно-подслизистого шва в колоректальной хирургии. Предложенные В.Ф. Куликовским оригинальные методики лечения анального недержания у больных после брюшно-анальной резекции прямой кишки на основе биологической обратной связи (биофидбэк-терапия) показали свою высокую эффективность и получили широкое применение в практике колопроктологических отделений.

Благодаря разработанной комплексной программе профилактики осложнений получены хорошие результаты при реконструктивно-восстановительных операциях, операциях по поводу колоректального рака, в том числе с сохранением элементов вегетативной нервной системы.

Проведены экспериментально-клинические исследования по изучению эффективности радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печень, и этот метод, наряду с резекциями печени, получил широкое применение в медицинской практике.

Деятельность В.Ф. Куликовского как талантливого ученого, блестящего хирурга, руководителя большой хирургической школы получила широкое общественное признание в стране и за рубежом. В.Ф. Куликовский входил в составы Правления Ассоциации врачей-колопроктологов Российской Федерации, рабочей группы Минздрава России по колопроктологии, был членом проблемной комиссии «Колопроктология» Межведомственного научного совета по хирургии Российской академии медицинских наук, за успешную и плодотворную работу в которой в 2000 году был награжден именным подарком с дарственной надписью академика Б.В. Петровского. Все это позволило ему стать одним из инициаторов и организаторов III Всероссийского съезда колопроктологов, посвященного памяти академиков РАМН Г.И. Воробьева и В.Д. Федорова, который состоялся в Белгороде в октябре 2011 года. В форуме приняли участие специалисты из 87 регионов России и 20 зарубежных стран.

В 2002 году Владимир Федорович был назначен на должность главного врача Белгородской областной клинической больницы, которой руководил более 11 лет. По его инициативе в 2003 году был начат процесс реконструкции, строительства и технического перевооружения больницы. Уже в 2004 году был введен в строй действующий новый хирургический корпус общей площадью 23 тыс. кв. метров. Всего отремонтировано и реконструировано более 100 тысяч кв. метров общей площади. Завершилось строительство педиатрического корпуса перинатального центра. В конце 2004 года было создано отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, что положило начало освоению коронарографии, баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий, лечению самых разнообразных сосудистых патологий. Одним из этапов реализации кардиохирургической программы была организация аритмологической службы. Начальная база для развития этого направления уже существовала, но с 2005 года кардиохирургическая аритмология получила второе дыхание. Было начато выполнение сложных высокотехнологичных операций по лечению нарушений ритма сердца. Эти операции в Центральном ре-

гионе ранее не выполнялись (кроме г. Москвы). В начале 2005 года отделение сердечно-сосудистой хирургии было готово начать операции на открытом сердце. В 2007 году открыто кардиохирургическое отделение. В мае 2006 года начали выполняться первые трансплантации донорских почек. Будучи руководителем крупнейшей больницы области, Владимир Федорович оставался практикующим хирургом, на счету которого более 10 тысяч операций, сотни спасенных жизней и тысячи благодарных пациентов.

С 2003 г. являлся депутатом Белгородской областной Думы. Владимир Федорович четырежды избирался депутатом Белгородской областной Думы, несколько лет возглавлял комитет по здравоохранению и социальной политике, был автором многих законопроектов, законодательных инициатив. Все они направлены на улучшение качества жизни белгородцев.

В 2007 году Национальный комитет по наградам РФ совместно с Академией проблем безопасности, обороны и правопорядка наградил Куликовского Владимира Федоровича орденом имени М.В. Ломоносова 1 степени с «лентой» за огромный личный вклад в развитие здравоохранения; Указом Президента Российской Федерации награжден орденом Дружбы. Также в этом году Владимир Федорович стал победителем всероссийского конкурса «Лучший врач года» в номинации «Лучший руководитель лечебного учреждения».

В 2008 году Национальный комитет общественных наград за заслуги и большой личный вклад в развитие отечественной медицины и здравоохранения наградил Куликовского Владимира Федоровича орденом Н.И. Пирогова.

В 2009 году награжден высшей национальной наградой общественного признания в сфере науки, медицины и здравоохранения – орденом имени Гиппократата.

В 2012 году за достигнутые трудовые успехи, многолетнюю добросовестную работу, активную общественную деятельность Куликовскому Владимиру Федоровичу объявлена благодарность Президента Российской Федерации.

С именем Куликовского В.Ф. связано становление медицинского института НИУ «БелГУ». Так, с 2003 года он являлся заведующим кафедрой госпитальной хирургии, а с 2013 года возглавил медицинский институт, став его первым директором.

За время его руководства медицинский институт стал узнаваем в мировом научно-образовательном пространстве. Усовершенствована материально-техническая база института, введен в строй после реконструкции корпус общей площадью более 8 тыс. м² на улице Народная, 21, где размещены кафедры вновь организованного факультета медико-профилактического дела, открыты центр дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации и аккредитационно-симуляционный центр, оснащенные современной медицинской техникой и оборудованием. На этой базе начата подготовка специалистов с использованием современных медицинских тренажеров и государственная аккредитация выпускников медицинских вузов, ординаторов и врачей.

В 2018 году построен современный морфологический корпус, где размещена кафедра анатомии и гистологии человека. В годы руководства Куликовского В.Ф. в структуру медицинского института вошли вновь созданные НИИ «Фармакологии живых систем», «Центр семейной медицины», 23 кафедры, 16 из которых размещались на базах ведущих лечебно-профилактических учреждений Белгородской области.

Количество обучающихся в медицинском институте за последние 5 лет удвоилось и составляет 10 тысяч человек, а количество иностранных студентов выросло до 1 370 человек, которые представляют 53 страны мира.

Владимир Федорович являлся членом редакционных советов журналов «Проблемы медицинской науки и образования» (издание Харьков, Украина), «Колопроктология» (издание Ассоциации колопроктологов России. Перечень ВАК), «Вестник экспериментальной и клинической хирургии» и «Журнал теоретической и практической медицины» (издания Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко), был



главным редактором серии «Медицина. Фармация» журнала «Научные ведомости Белгородского государственного университета» (издание ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Перечень ВАК).

Авторству В.Ф. Куликовского принадлежит свыше 500 научных работ, 20 монографий, более 30 патентов и авторских свидетельств. Под руководством Владимира Федоровича защищено 11 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Имел ученые звания академика Российской академии естествознания и академика Российской академии естественных наук.

За выдающиеся заслуги в области здравоохранения Владимир Федорович неоднократно удостоивался государственных и региональных наград: «Заслуженный врач Российской Федерации», нагрудный знак «Отличник здравоохранения», медаль «За заслуги перед Землей Белгородской» I степени, орден «Почет и слава», орден «За честь, доблесть, созидание, милосердие» фонда «Ассамблея здоровья».

В июне 2020 года был награжден высшим знаком отличия Белгородской области «Прохоровское поле – Третье ратное поле России» I степени за высокие трудовые достижения, плодотворный добросовестный труд, большой личный вклад в социально-экономическое развитие Белгородской области.

Светлая память о Владимире Федоровиче Куликовском, замечательном враче, ученом и руководителе, специалисте высокой квалификации, навсегда сохранится в наших сердцах.

Коллеги

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 616.24-002-094

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-473-489

Клинико-лучевые и морфологические особенности COVID-19 ассоциированной пневмонии в динамике заболевания

Э.М. Ходош^{1,2}, С.Л. Грифф³, И.В. Ивахно²¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58² Харьковская городская клиническая больница № 13,
Украина, 61072, г. Харьков, пр. Ю. Гагарина, 137³ HELIOS Клиника Эмиля фон Беринга, Институт патологии,
11 Waltershofer Strasse, 14165, Berlin
E-mail: gen.khodosh@gmail.com

Аннотация. Человечеству объявлена война, инициатором и врагом которой стало новое заболевание, вызванное коронавирусом (РНК SARS Cov-2). Победа в этой войне, то есть выживание и выздоровление каждого больного зависит от решения многих научных, технических, организационных и клинических проблем, в частности более оптимального понимания морфологической и клинико-лучевой картины данного заболевания. Первоначальная диагностическая гипотеза при COVID-19 основана на гриппоподобном состоянии и молекулярных тестах, таких как полимеразная цепная реакция (RT-PCR) методом секвенирования. Однако эти тесты могут быть ложноположительными или ложноотрицательными (до 30 %), а также недоступны в неотложных ситуациях. Поэтому клиническая симптоматика в контексте лучевой и морфологической диагностики используется в качестве важного маркера для выявления этиологии COVID-19 ассоциированной пневмонии в нынешних эпидемиологических условиях.

Ключевые слова: пневмония, ПЦР, компьютерная томограмма, матовое стекло, ретикулярный паттерн, фиброз, организуемая пневмония, микротромбоз.

Для цитирования: Ходош Э.М., Грифф С.Л., Ивахно И.В. 2020. Клинико-лучевые и морфологические особенности COVID-19 ассоциированной пневмонии в динамике заболевания. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 473–489. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-473-489.

Clinical radiation and morphological features of COVID-19 associated pneumonia in the dynamics of the disease

Eduard M. Khodosh^{1,2}, Sergey L. Griff³, Igor V. Ivakhno²¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
58 Korchagintsev St., Kharkiv, 61176, Ukraine² City Clinical Hospital № 13,
137 Gagarin Ave., Kharkiv, 61072, Ukraine³ HELIOS Emil von Behring Clinic, Institute of Pathology,
11 Waltershofer Strasse, 14165, Berlin
E-mail: gen.khodosh@gmail.com

Abstract. War has been declared to mankind, the initiator and enemy of which has become a new disease caused by the coronavirus (SARS Cov-2 RNA). Victory in this war, that is, the survival and recovery of



each patient depends on the solution of many scientific, technical, organizational and clinical problems, in particular, a more optimal understanding of the morphological and clinical-radiation picture of this disease. The initial diagnostic hypothesis for COVID-19 is based on an influenza-like condition and molecular tests such as polymerase chain reaction (RT-PCR) sequencing. However, these tests can be false positive or false negative (up to 30 %) and are not available in emergency situations. Therefore, clinical symptoms in the context of radiological and morphological diagnostics are used as an important marker for identifying the etiology of COVID-19 associated pneumonia in the current epidemiological conditions.

Keywords: pneumonia, PCR, computed tomography, ground glass, reticular pattern, fibrosis, organizing pneumonia, microthrombosis.

For citation: Khodosh E.M., Griff S.L., Ivakhno I.V. 2020. Clinical radiation and morphological features of COVID-19 associated pneumonia in the dynamics of the disease. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 473–489 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-473-489.

11 марта 2020 года ВОЗ объявила коронаровирусное заболевание 2019 г. (COVID-2019), вызванное РНК SARS-CoV-2, пандемией и чрезвычайной ситуацией в области международного общественного здравоохранения [Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на брифинге для СМИ по COVID-19 – 11 марта 2020 г. (по состоянию на 22 марта 2020 г.)]. По состоянию на 8 апреля 2020 г. эпидемия распространилась на более чем 199 стран и более одного миллиона человек заразились вирусом во всем мире с 81 478 случаев смерти. На тот период во Франции выявлено 82 048 подтвержденных случаев заболевания с 10 869 смертями [Coronavirus Update (Live): 629,450 cases and 28,963 deaths from the COVID-19 outbreak – Worldometer and <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (as of 28 March 2020)]. В начале октября 2020 года в Украине количество заболевших COVID-19 составило 222 232, выздоровело 98 737 человек, летальных исходов – 4 353, новых случаев за сутки – 4 661 и протестировано – 2 362 857 человек. В середине сентября 2020 года в мире коронавирусом было поражено более 33 млн человек, а в середине октября – более 44 млн. Однако эти цифры, вероятно, занижены, поскольку не все пациенты проходят тестирование, особенно те, у которых нет симптомов или только с легкими симптомами и без сопутствующих заболеваний.

Понятие «пневмонии», ассоциированной с COVID-19 ещё в развитии, так как интерстициальное поражение паренхимы лёгких РНК SARS CoV-2 – не атипичная и не внебольничная пневмония. Традиционно бактериальная пневмония – экссудация фибрина в альвеолы на ранних стадиях с последующим инфильтратом из зернистых лейкоцитов, то есть гранулоцитов. При коронавирусной инфекции возникает интерстициальный пневмонит с постоянным присутствием фибринных масс в альвеолах, и часто с микротромбозом (рис. 1, 2) [Hariri BT et al., 2020, Hariri LP et al., 2020].

В работе L. Hariri с соавторами, кроме того, проводится аналитическое сравнение изменений при гриппе и COVID-19. Отмечается, что при некоторой конгруэнтности принципа ответа на вирус в качестве острой интерстициальной пневмонии количество тромбозов при COVID-19 достоверно выше [Hariri LP et al., 2020]. С другой стороны, гистопатология COVID-19 обнаруживает параллели с уже ранее описанными и родственными вирусными заболеваниями SARS и MERS [Tabary et al., 2020].

Инфицированные коронавирусом (РНК SARS-CoV-2) больные могут испытывать спектр клинических проявлений: от отсутствия симптомов до критического состояния, что зависит, прежде всего, от объёма поражения, тяжести заболевания, сопутствующей патологии, особенностей клинической картины и её динамики (рис. 3). Репликационная фаза вируса максимальна до появления симптомов. В легочной фазе у человека уже нет живого вируса, но есть циркулирующие частицы вируса (viral debris). Иммунный ответ на эти частицы убивает больного. Живой вирус не убивает.

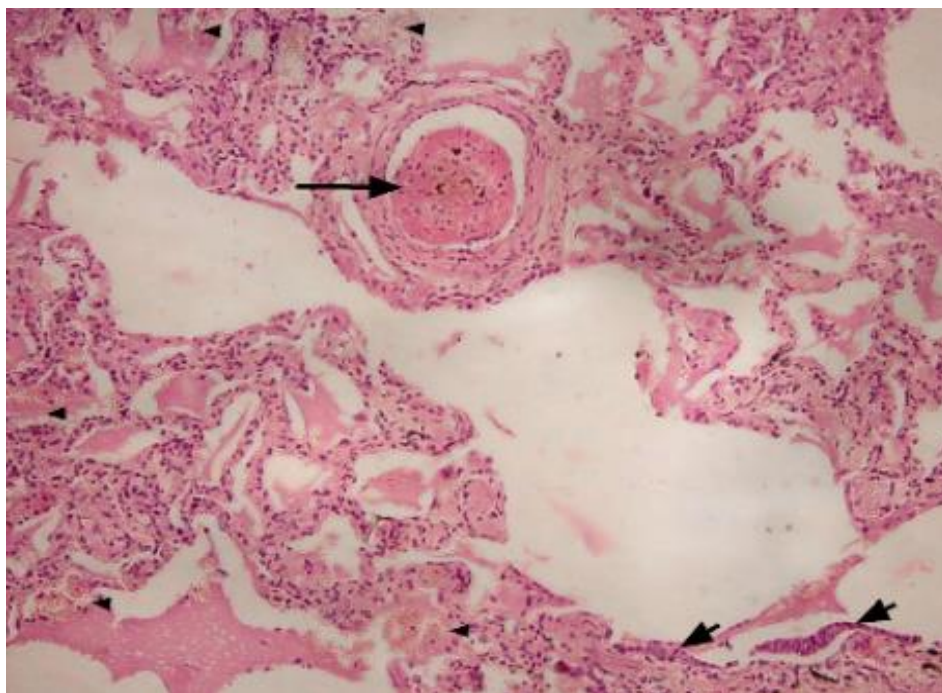


Рис. 1. Пневмония, ассоциированная с вирусом РНК SARS-COV-2, ранняя стадия. Мужчина, 69 лет, смерть на 7-е сутки с момента госпитализации. В просвете мелкой ветви легочной артерии фибриновый тромб (длинная стрелка). В просветах альвеол макрофаги, измененные альвеолоциты II типа в виде отдельных клеток и пластов (короткие стрелки). В некоторых альвеолах кровоизлияния, сгустки эритроцитов и массы фибрина, выстилающие внутреннюю поверхность альвеол (малые стрелки). Интраальвеолярный отек. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозин

Fig. 1. Pneumonia associated with the SARS-COV-2 RNA virus, early stage. Man, 69 years old, death on the 7th day after hospitalization. In the lumen of the small branch of the pulmonary artery, there is a fibrin thrombus (long arrow). In the lumens of the alveoli there are macrophages, altered type II alveolocytes in the form of individual cells and layers (short arrows). Some alveoli contain hemorrhages, erythrocyte sludge and fibrin masses lining the inner surface of the alveoli (small arrows). Intraalveolar edema. Increase $\times 100$. Hematoxylin-eosin staining

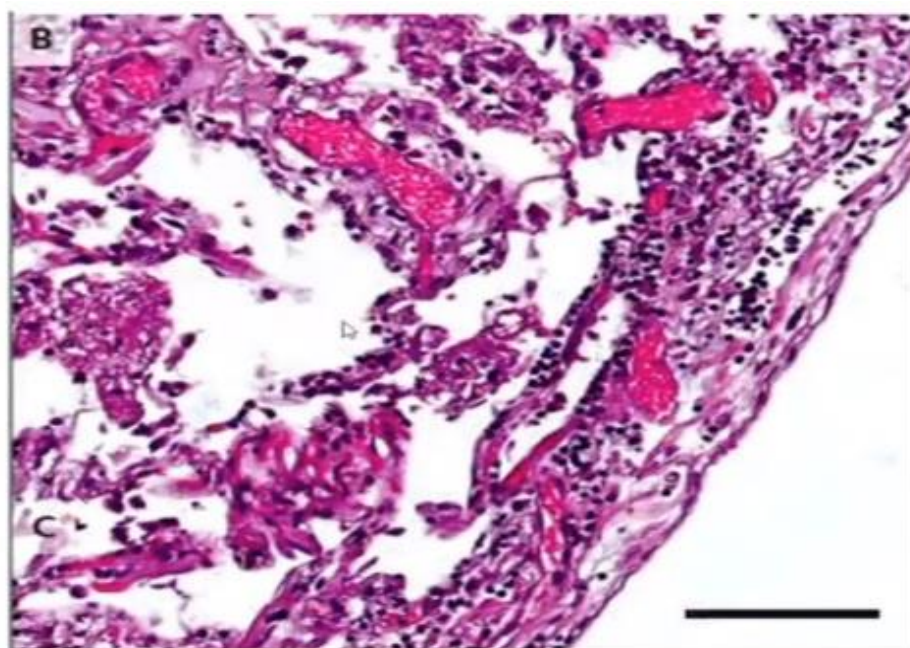


Рис. 2. Легочной сосудистый эндотелиит, тромбоз и ангиогенез при COVID-19 [Ackermann et al., 2020]

Fig. 2. Pulmonary Vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in COVID-19 [Ackermann et al., 2020]



Клиническая симптоматика больного с COVID-19 во временных периодах представлена в табл. 1.

Таблица 1
Tabl. 1

COVID-19: синдромные временные этапы (верхний ряд – выжившие, нижний – умершие)
COVID-19: syndromic time stages (top row – survivors, bottom row – deceased)

Дни заболевания	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Лихорадка																						
Кашель																						
Одышка																						
Нахождение в ПИТ																						
Инвазивная вентиляция																						

Стандартом для подтверждения COVID-19 является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) методом секвенирования [Справочник по профилактике и лечению COVID-19, 2020]. Однако эти тесты могут быть невозможны в неотложных ситуациях, их ответ зачастую недоступен своевременно, а результаты интерпретируются как ложноположительные, так и ложноотрицательные, что связано с квалификацией персонала и различными вирусными нагрузками. Более того, положительный ПЦР не означает, что человек заразен. Детекция кусочков генетического материала нежизнеспособного вируса также дает положительный ПЦР. А чувствительность данного метода составляет 70 %, поэтому возможен негативный результат, в то время как COVID-19 всё ещё вирулентен у конкретного больного.

В этой связи компьютерная томограмма органов грудной клетки (КТ ОГК) может использоваться в качестве важного дополнения к ОТ-ПЦР для диагностики COVID-19 ассоциированной пневмонии в текущем эпидемическом контексте [Ходош и др., 2014; Справочник по профилактике и лечению COVID-19, 2020; Патологическая анатомия COVID-19: Атлас, 2020]. Действительно, когда вирусная нагрузка недостаточна, ОТ-ПЦР может быть ложноотрицательной, тогда как КТ ОГК выявляет предполагаемую патологию. Правда, в этих случаях мы расцениваем диагностическую ситуацию как не верифицированную с шифром U07.2. Большая серия случаев, основанная на обследовании 1 014 пациентов, сообщила о 97 % чувствительности КТ ОГК для диагностики COVID-19, в то время как средний временной интервал между исходной отрицательной и положительной ОТ-ПЦР составлял приблизительно 5 дней [Fang et al., 2020]. Таким образом, КТ ОГК может играть ключевую роль в раннем выявлении и лечении COVID-19 ассоциированной пневмонии [Ai et al., 2020], по крайней мере, для пациентов, у которых симптомы сохраняются более трех-четырех дней. Действительно, у 56 % пациентов в течение первых 2–4 дней после появления клинических симптомов могут быть нормальные результаты КТ и рентгенограммы ОГК [Corman et al., 2020].

Различные практические понятия стали классификационной основой при коронавирусной инфекции, создавая, таким образом, неустойчивые переходные клинические формы, которые могут не исчерпывать все возможные варианты течения данной болезни. Например, тяжесть состояния и дыхательная недостаточность могут быть связаны как с объемом поражения паренхимы лёгких, так и с интоксикационным синдромом (рис. 3).

Одна из клинко-лучевых классификаций COVID-19 подразделяется на четыре формы. Легкая форма включает умеренные клинические симптомы, а при визуализации проявле-

ния пневмония не обнаруживается. При средней форме у пациентов наблюдаются лихорадка и симптомы со стороны дыхательных путей и др., а при визуализации отмечают проявления пневмонии. Тяжелой форме у взрослых присущи следующие критерии: ЧДД ≥ 30 в минуту, насыщение кислородом (SpO_2) ≤ 93 % в состоянии покоя, парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2)/концентрация кислорода (FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст., объём поражения лёгких > 50 %, развившегося в течение 24–48 часов.



Рис. 3. Мужчина 64 лет. Инфицирован COVID-19. Страдает гипертонической болезнью II ст., сахарным диабетом, 2-й тип. В этом случае интересным моментом является лучевой диссонанс, так как рентгенологические данные между 1-м и 8-м днями равноценны, однако симптоматика и потребность в O_2 нивелированы ($SpO_2 = 95$ %)

Fig. 3. A man of 64 years. Infected with COVID-19. Suffering from stage II hypertension, type 2 diabetes mellitus. In this case, an interesting point is the radial dissonance, since the radiological data between the 1st and the 8th days are equivalent, however, the symptoms and the need for O_2 are leveled ($SpO_2 = 95$ %)

Крайне тяжелое течение или критическое соответствует любому из следующих критериев: развитие дыхательной недостаточности, требующее искусственной вентиляции легких; наличие шока; недостаточность другого органа, требующая наблюдения и лечения в отделении интенсивной терапии. При критическом течении, в зависимости от индекса оксигенации и комплаенса дыхательной системы, различают раннюю стадию (индекс оксигенации ≤ 150 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы ≥ 30 мл/см H_2O ; отсутствие недостаточности других органов, кроме легких). У таких больных есть шансы на выздоровление благодаря противовирусной, антицитокиновой, противовоспалительной и антигипоксической терапии.

Для средней стадии характерно: индекс оксигенации ≤ 100 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы ≥ 15 мл/см H_2O . Эта стадия может осложняться легкими или умеренными нарушениями функции других органов. При поздней стадии индекс оксигенации соответствует ≤ 60 мм рт. ст.; комплаенс дыхательной системы < 15 мл/см H_2O . Диффузная консолидация обоих легких требует применения экстракорпоральной мембранной оксигенации, развивается недостаточность других жизненно важных органов и риск летального исхода значительно повышается.

Типичные характеристики визуализации

В различных исследованиях [Bernheim et al., 2020] сообщалось о большом количестве исследований по КТ ОГК при COVID-19. Однако все исследования показывают, что основным признаком КТ COVID-19 ассоциированной пневмонии является наличие помутнений в виде матового стекла, как правило, с периферическим, субплевральным и нижнедолевым расположением (рис. 4). У многих пациентов с COVID-19 выявляется поражение нескольких долей, особенно нижних [Cheng et al., 2020].



Рис. 4. КТ ОГК: типичные признаки пневмонии вследствие COVID-19 у 57-летнего мужчины. Периферические матовые стёкла видны в верхних долях обоих легких (А, В) (стрелки), связанные с линейными консолидациями в нижних долях (С) (наконечник стрелки). Результаты первой и второй ПЦР были отрицательными, и только третий тест, повторенный с учетом результатов КТ ОГК, оказался положительным

Fig. 4. CT scan of the chest: typical signs of pneumonia due to COVID-19 in a 57-year-old man.. Peripheral frosted glasses are visible in the upper lobes of both lungs (A, B) (arrows), associated with linear consolidations in the lower lobes (C) (arrowhead). The results of the first and second PCR were negative, and only the third test, repeated taking into account the results of CT scan of the chest, was positive

Эти матовые стёкла могут быть смешаны с областями фокальной консолидации (рис. 5) и/или связаны с внутрилобулярными ретикуляциями, что приводит к хаотичному рисунку, называемому у рентгенологов «булыжной мостовой» (рис. 6).

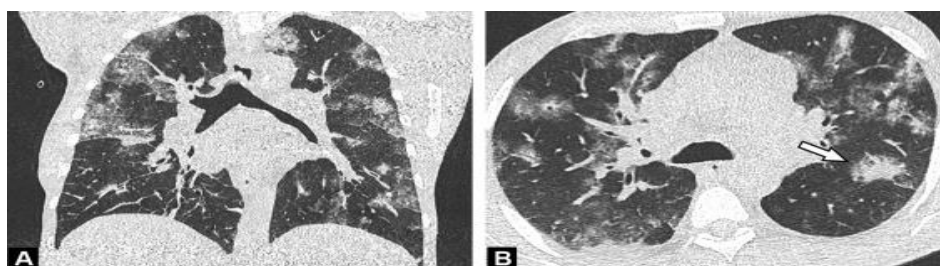


Рис. 5. КТ ОГК была проведена через 8 дней после появления симптомов у 62-летнего мужчины с пневмонией, вызванной COVID-19. Осевые (А) и коронарные (В) изображения демонстрируют двусторонние матовые стекла, смешанные с пятнистыми областями консолидации (стрелка) в центральной и периферической частях легкого

Fig. 5. A chest CT scan was performed 8 days after symptom onset in a 62-year-old man with COVID-19 pneumonia. Axial (A) and coronal (B) images show bilateral frosted glass mixed with patchy consolidation areas (arrow) in the central and peripheral lung

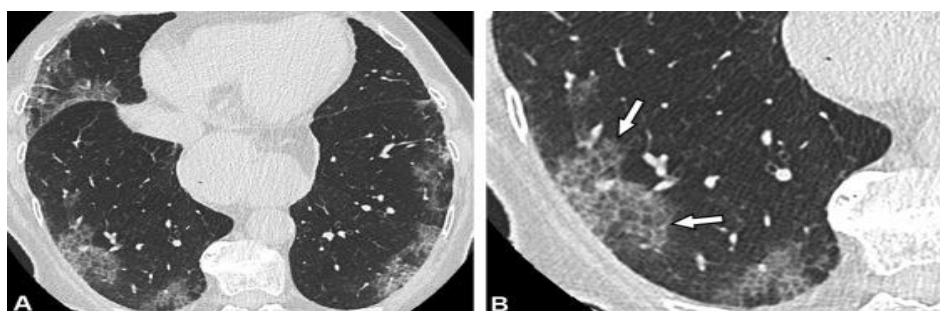


Рис. 6. КТ ОГК 82-летней женщины с инфильтративной дорожкой из-за пневмонии COVID-19. (А) – КТ, проведенное через 4 дня после появления симптомов (сухой кашель и боль в груди), демонстрирует умеренную степень заболевания (10–25 %). (В) – периферические помутнения в виде матового стекла с внутрилобулярными сетками (стрелки), приводящие к картине в виде «булыжной мостовой» в обеих нижних долях

Fig. 6. Chest CT scan of an 82-year-old woman with an infiltrative tract due to COVID-19 pneumonia. (A) CT performed 4 days after the onset of symptoms (dry cough and chest pain) demonstrates moderate disease (10–25 %). (B) peripheral opacities in the form of frosted glass with intralobular meshes (arrows), resulting in a «cobblestone» pattern in both lower lobes

Линейные уплотнения и другие признаки, указывающие на организацию пневмонии, такие как «обратный ореол» (т. е. участки матового стекла, окруженные периферическими уплотнениями), наблюдаются очень часто, в основном у пациентов через несколько дней после начала заболевания.

В исследовании S. Salehi с соавторами частота различных аномалий на КТ ОГК была следующей: «матовое стекло» наблюдалось у 88 % пациентов, консолидация – у 31,8 %, двустороннее поражение – у 87,5 % и периферическое распределение – у 76 % больных [Salehi et al., 2019].

Пациенты с COVID-19 ассоциированной пневмонией имеют разную степень тяжести заболевания: от легкого, поражающего менее 10 % паренхимы легких (рис. 8), до тяжелой степени заболевания с появлением «белого легкого» на КТ ОГК (рис. 7).

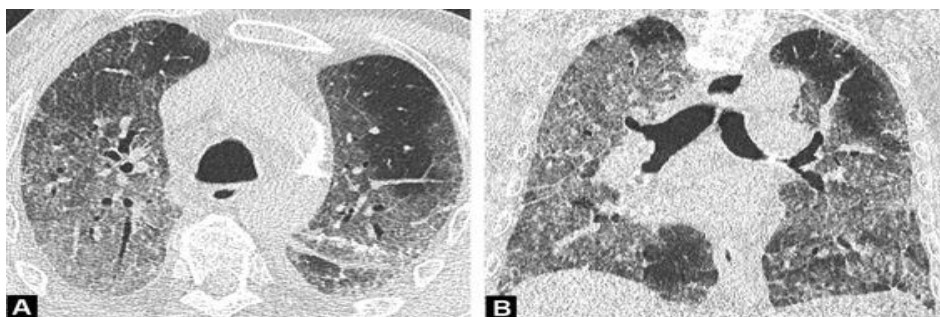


Рис. 7. КТ-изображение «белого легкого» у 89-летнего мужчины с дыхательной недостаточностью из-за пневмонии, вызванной COVID-19. Осевые (А) и коронарные (В) КТ ОГК, выполненные перед поступлением в отделение интенсивной терапии, демонстрируют обширное помутнение в виде матового стекла с вовлечением более 75 % легочной паренхимы

Fig. 7. CT scan of a «white lung» in an 89-year-old man with respiratory distress due to pneumonia caused by COVID-19. Axial (A) and coronary (B) chest CT scans performed prior to admission to the intensive care unit show extensive ground glass opacification involving more than 75 % of the lung parenchyma

М. Yuan с соавторами оценили результаты визуализации, связанные со смертностью, и сообщили, что частота консолидаций, а также средний балл по КТ были выше в группе пациентов, умерших в больнице, по сравнению с пациентами, которые были выписаны [Yuan et al., 2019]. Оценка КТ в этом исследовании рассчитывалась следующим образом: затухание оценивалось по 3-балльной шкале, где 1 – для нормального затухания, 2 – для матового стекла и 3 балла – для консолидации. Затем степень поражения легкого оценивалась для 6 областей легкого: верхних, средних и нижних долей легкого с каждой стороны и оценивалась по 5-балльной шкале: 0 – нет поражения, 1 – менее 25 %, 2 – 25–50 %, 3 – 50–75 % и 4 – >75 %. Максимальный балл КТ составил 72. Используя пороговое значение 24,5 балла, показатель КТ предсказал смертность с чувствительностью 85,6 % и специфичностью 84,5 %. Другие прогностические факторы смертности включали пожилой возраст и более высокий уровень сопутствующих заболеваний. В серии исследований, проведенных Lee с соавторами, частота консолидации, линейных помутнений и «булыжной мостовой» у тяжелых/критических больных была значительно выше, чем у нетяжелых [Li et al., 2020]. Эта серия, основанная на 83 больных, также подтвердила, что тяжелые и критические пациенты были старше по возрасту и имели большее количество сопутствующих заболеваний.

Эволюция процесса при динамическом контроле

Характеристики COVID-19 ассоциированной пневмонии клинически и по КТ ОГК со временем меняются и проявляются по-разному в зависимости от фазы и степени тяжести (вирулентности) легочной инфекции. Клинические варианты инфекционного процесса при РНК SARS-CoV-2 могут заключаться в острой респираторной вирусной инфекции легкого

течения (1); пневмонии без дыхательной недостаточности (2); пневмонии с острой дыхательной недостаточностью (3) и в остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) (4).

Pan и соавторы исследовали изменения легких в динамике у пациентов, выздоровевших от COVID-19 [Pan et al., 2020]. Они классифицировали эволюцию данной патологии легких в зависимости от временного интервала на четыре стадии: (раннюю – 0–4 дня, прогрессирующую – 5–8 дней, пиковую – 9–13 дней и резорбцию – ≥ 14 дней). Также они количественно оценили степень патологии на КТ ОГК. По каждой из 5 долей легкого оценивали от 0 до 5 следующим образом: 0 – нет поражения; 1 – вовлеченность < 5 %; 2 – вовлеченность до 25 %; 3 – объем поражения паренхимы лёгких 26–49 %; 4 – вовлеченность 50–75 % и 5 – >75 % поражения [Kligerman et al., 2013].

Общий балл КТ варьировал от 0 до максимального значения 25. Они обнаружили, что общий балл КТ увеличивался примерно до 10 дней после появления симптомов, а затем постепенно снижался. Что касается категории аномалий КТ, то стадия 2 характеризовалась увеличением степени «матовости», при этом более часто наблюдалась картина «булыжной мостовой». Напротив, на этапе 3 консолидация была основной характеристикой с пониженным коэффициентом при «матовости». При исследовании 919 больных Salehi и соавторы подтвердили это наблюдение и сообщили, что результаты КТ на промежуточной стадии заболевания характеризовались увеличением количества и размера «матовых стёкол», прогрессирующей трансформацией «матовости» в мультифокальную консолидацию, утолщением перегородок и развитием лучевого рисунка типа «булыжной мостовой» [Salehi et al., 2020]. Превращение «матовости» в линейную (ретикулярную) консолидацию типично для эволюции в сторону организации пневмонии, которая является почти универсальной реакцией на повреждение легких, будь то очаговое или диффузное, вызванное инфекцией, лучевой терапией или лекарством (рис. 8).

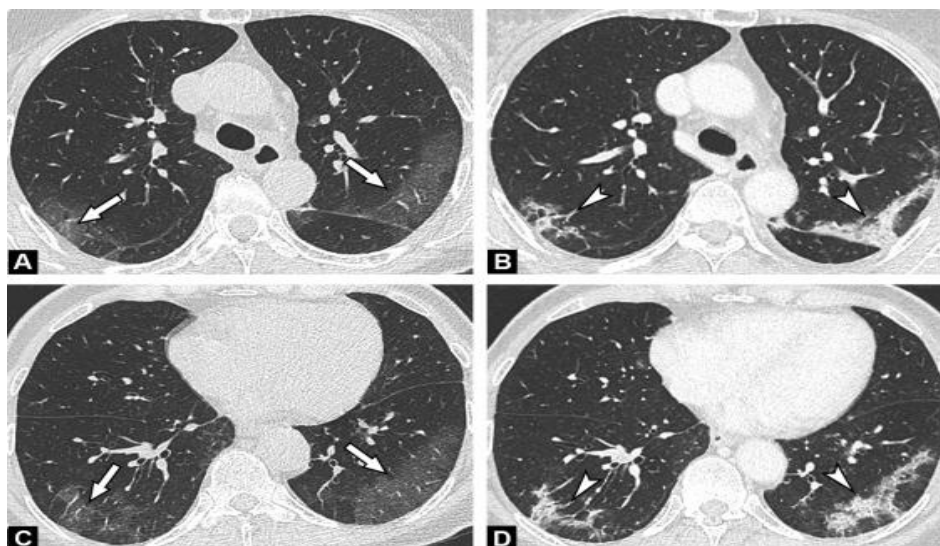


Рис. 8. Первоначальные и последующие изображения КТ ОГК у 71-летней женщины с пневмонией COVID-19. КТ, выполненная перед подтверждением ОТ-ПЦР (А, С), показывает двустороннее периферическое матовое стекло в дорсальном сегменте верхней (а) и нижней долей (С) (стрелки).

КТ с контрастным усилением, выполненная через 6 дней для исключения тромбоэмболии легочной артерии, демонстрирует линейные консолидации, типичные для паттерна организующейся пневмонии (стрелки)

Fig. 8. Initial and subsequent chest CT scans of a 71-year-old woman with COVID-19 pneumonia. CT scan performed prior to confirmation by RT-PCR (A, C) shows bilateral peripheral matte in the dorsal segment of the upper (a) and lower lobes (C) (arrows). Contrast-enhanced CT performed 6 days later to rule out pulmonary embolism demonstrates linear consolidations typical of the pattern of organizing pneumonia (arrows)

Yang и соавторы также оценили поперечные ретикулярные изменения и подтвердили, что чистое матовое стекло было наиболее частым наблюдением после появления симптомов, тогда как смешанный узор, сочетающий матовое стекло с неравномерной линейной непрозрачностью, достигал пика на 6–11 дни болезни [Yang et al., 2020].

Эксквизитным примером эволюции (трансформации) легочного рисунка могут служить предложенные ниже аксиальные срезы КТ ОГК 64-летней больной с COVID-19 как исход процесса (рис. 9).

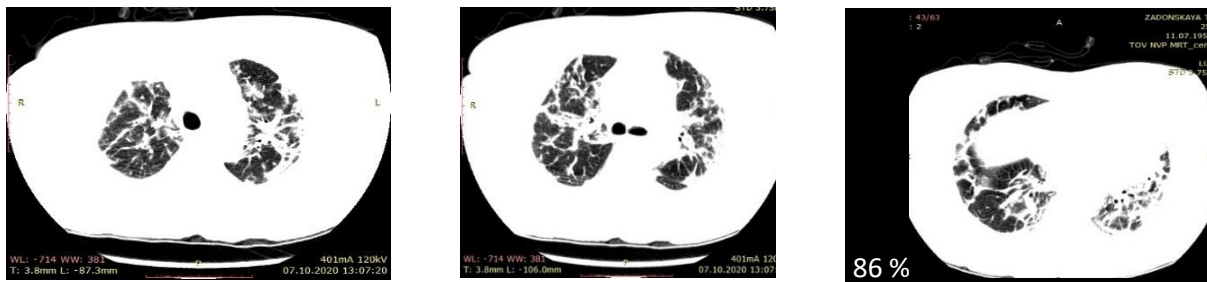


Рис. 9. КТ ОГК больной 64 лет, перенесшей поражение лёгких вследствие COVID-19 с исходом в фиброз, «сотовое лёгкое» и цирроз левого лёгкого. На данных изображениях представлена «матовость», «ретикулум», консолидация и паттерн – «булыжная мостовая». $SpO_2 = 84\%$ без дотации O_2 ; при дотации O_2 $SpO_2 = 91\%$. Больная не нуждается в антибиотиках, может быть выписана при условии постоянной дотации O_2 . Повторное проведение КТ ОГК рекомендовано через 1,5 месяца

Fig. 9. CT scan of the chest of a 64-year-old patient who has suffered lung damage due to COVID-19 with an outcome in fibrosis, «cellular lung» and cirrhosis of the left lung. These images show – «haze», «reticulum», consolidation and pattern – «cobblestone pavement». $SpO_2 = 84\%$ without subsidy O_2 ; with subsidy O_2 $SpO_2 = 91\%$. The patient does not need antibiotics, she can be discharged under the condition of constant subsidies O_2 . Repeated CT scan is recommended after 1.5 months

В то же время последствия выживших от COVID-19 в настоящее время неизвестны. Однако организующаяся пневмония как исход COVID-19 ассоциированной пневмонии – это не облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией (криптогенная организующаяся пневмония), для которой характерен прерывистый и очаговый интерстициальный фиброз в виде наличия зон неизменной легочной ткани, граничащих с зонами значительных изменений гистоархитектоники, участками перехода плотного коллагенового фиброза в зоны с более молодой рыхлой соединительной тканью (временная гетерогенность процесса), слабо выраженное воспаление в зонах фиброза (рис. 10, 11).

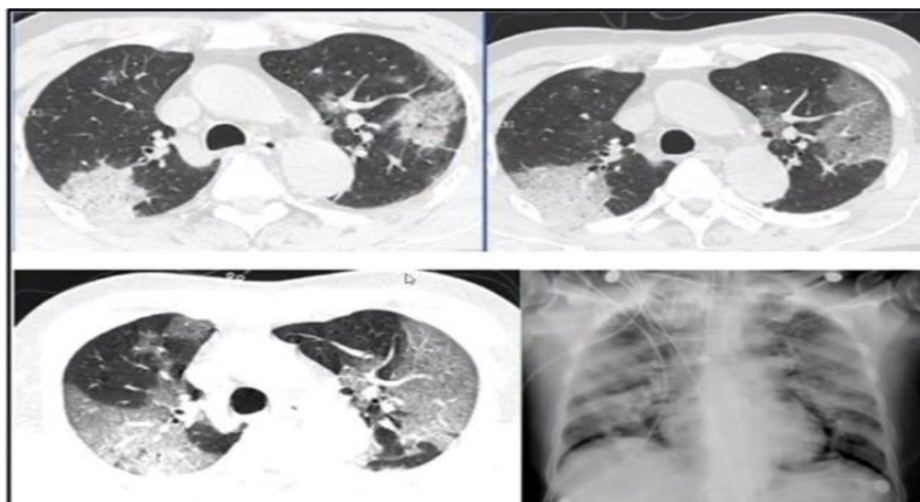


Рис. 10. Прогрессирующее поражение лёгких в виде организующейся пневмонии

Fig. 10. Progressive lung damage in the form of organizing pneumonia

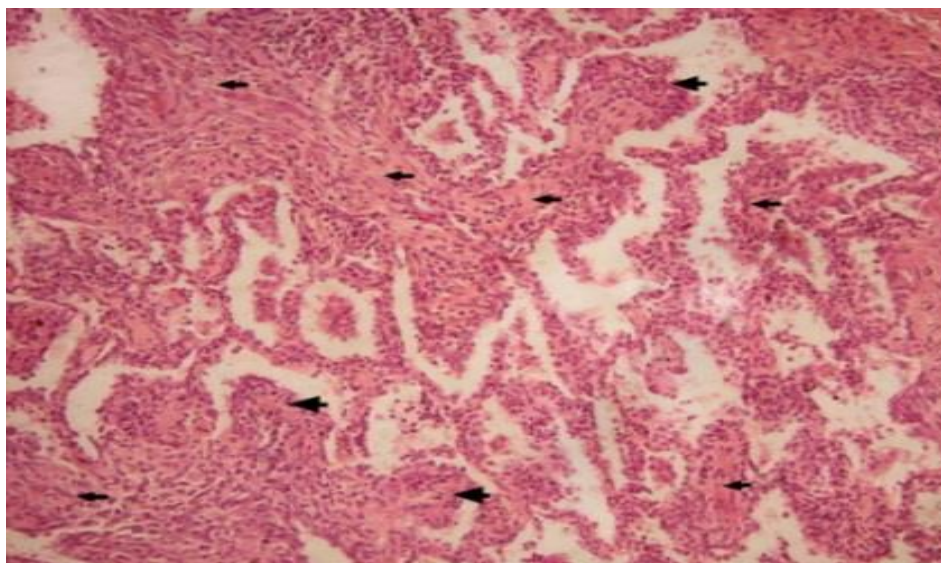


Рис. 11. Организующаяся пневмония, ассоциированная с вирусом РНК SARS-CoV-2 (пролиферативная фаза). Мужчина, 30 лет. Интерстициальное воспаление с утолщением межальвеолярных перегородок (малые стрелки), местами с формированием полиповидных выпячиваний в просвете альвеол (крупные стрелки) за счет разрастания соединительной ткани, состоящей преимущественно из веретеновидных фибробластов, продуцирующих коллагеновые волокна (малые стрелки). Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозин

Fig. 11. Organizing pneumonia associated with SARS-CoV-2 RNA virus (proliferative phase). Male, 30 years old. Interstitial inflammation with thickening of the interalveolar septa (small arrows), in some places with the formation of polypoid protrusions in the lumen of the alveoli (large arrows) due to the proliferation of connective tissue, consisting mainly of fusiform fibroblasts producing collagen fibers (small arrows). Increase $\times 100$. Hematoxylin-eosin staining

В гораздо большей степени речь идет о так называемой острой фибринозно-организующейся пневмонии (acute fibrinous and organizing pneumonia – AFOP), которая была впервые описана в 2002 году и которая до сих пор была редкой и неспецифической патологией, судя по всему, как исход острой интерстициальной пневмонии, а сейчас снова приобрела актуальность в свете последних эпидемиологических событий [Tang et al., 2020].

Клинические и лучевые признаки, указывающие на пневмонию другой этиологии

У больных с клиническим ухудшением, не объяснимым увеличением затемнения легких на КТ следует подозревать тромбоэмболию легочной артерии и по возможности проводить КТ с контрастным усилением, принимая во внимание клиническую тяжесть и функцию почек. Следует отметить, что у пациентов с тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией наблюдается заметное повышение уровня D-димеров, поэтому эти уровни не помогают идентифицировать тех, у кого имеется легочная тромбоэмболия [Kory, Kanne, 2020].

COVID-19 ассоциированная пневмония – это не атипичная, не внебольничная и не гриппозная пневмония. Однако среди дифференциальных диагнозов одним из основных отличий является пневмония бактериального происхождения, которая обычно характеризуется уплотнением воздушного пространства в одном сегменте или доле, ограниченном плевральными поверхностями. В то же время КТ может дополнительно показать ослабление матового стекла, центрилобулярные узелки, утолщение бронхиальной стенки и слизистые включения (рис. 12, 13). Пневмония, вызванная COVID-19, очень отличается: отсутствуют центрилобулярные узелки и слизистые облитерации при исключении суперинфекции.

Пневмония, вызванная *Pneumocystis Jiroveci*, – еще одна инфекционная причина диффузного матового стекла на КТ ОГК, но встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом (ВИЧ/СПИД и др.).



Рис. 12. КТ ОГК 55-летнего пациента с бронхопневмонией. Центрилобулярные узелки (А) с рисунком «дерево в почке» (В) (стрелки) и видны в правой нижней доле вместе с сегментарной консолидацией (стрелка) (С)

Fig. 12. CT scan of the chest of a 55-year-old patient with bronchopneumonia. Centrilobular nodules (A) with a tree-in-bud pattern (B) (arrows) and visible in the lower right lobe along with segmental consolidation (arrow) (C)

Несмотря на то, что «матовое стекло» является основным признаком КТ, его распределение в паренхиме легких не похоже на то, которое наблюдается у пациентов с COVID-19, так как оно более диффузно распределено с тенденцией к сохранению субплевральных областей (рис. 13) [Bai et al., 2020].

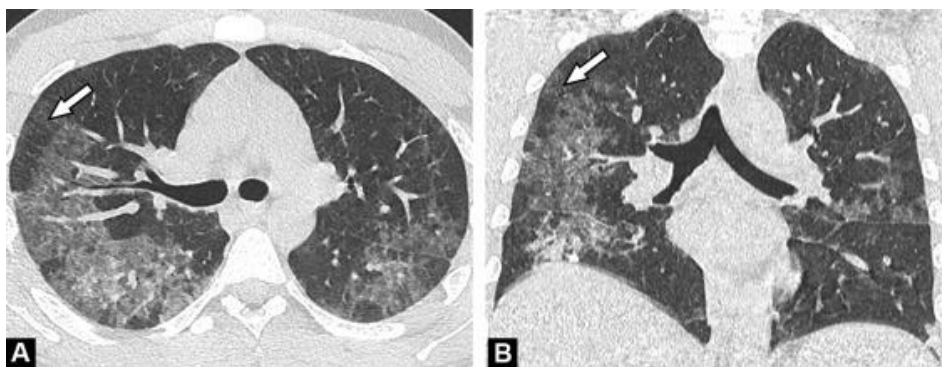


Рис. 13. КТ ОГК 30-летнего мужчины, инфицированного *Pneumocystis Jiroveci* («carini»). Отмечаются двусторонние «матовые стекла» с преобладанием в правом лёгком (стрелки) как на

аксиальном (А), так и на коронарном (В) КТ-изображении

Fig. 13. Chest CT scan of a 30-year-old male infected with *Pneumocystis Jiroveci* («carini»). Bilateral «frosted glasses» are noted with a predominance in the right lung (arrows) on both axial (A) and coronal (B) CT images

Отличить COVID-19 ассоциированную пневмонию от пневмонии другой вирусной этиологии гораздо сложнее. Лучевые паттерны в этих случаях в значительной степени перекрываются, хотя сообщалось, что аномалии на КТ ОГК при пневмонии COVID-19 чаще локализуются периферически с менее частым плевральным выпотом и лимфаденопатией (рис. 14) [Chen et al., 2020]. В основном это высокий эпидемический контекст, который предполагает, что COVID-19 является причиной «матового стекла» у больных с лихорадкой и респираторными симптомами.

Неинфекционные причины остро возникшего «матового стекла»

Отек легких – очень частая причина диффузного «матового стекла», но для него характерна центральная локализация с щадящими периферическими частями легкого, в отличие от COVID-19. Это связано с другими лучевыми признаками, такими как ретикулярные линии (Керли), плевральный выпот, крупные легочные вены, расширение тени сердца и средостенная лимфаденопатия. Сообщалось, что COVID-19 может быть причиной острого миокардита [Cordier, Cottin, 2011].

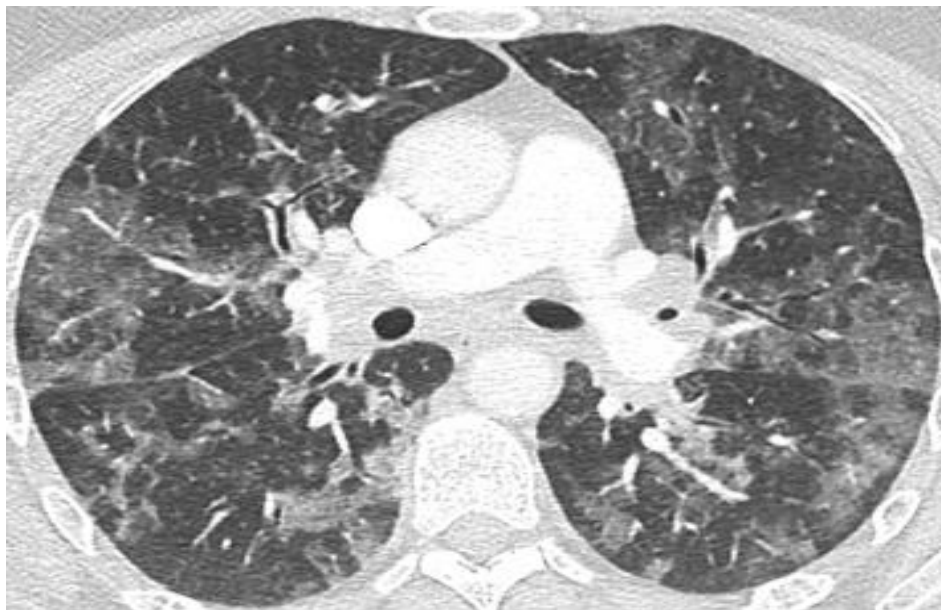


Рис 14. КТ ОГК 45-летнего пациента с пневмонией, связанной с вирусом гриппа. Продемонстрированы двусторонние диффузные матовые помутнения. Дифференциальный диагноз с пневмонией COVID-19 по лучевой картине невозможен и основан на результатах ОТ-ПЦР, хотя периферическое преобладание встречается реже. Результат ОТ-ПЦР на COVID-19 был отрицательным, но положительным на грипп А

Fig. 14. Chest CT scan of a 45-year-old patient with influenza-associated pneumonia. Demonstrated bilateral diffuse matte haze. Radiation-based differential diagnosis with COVID-19 pneumonia is not possible and is based on RT-PCR results, although peripheral predominance is less common. The RT-PCR result for COVID-19 was negative but positive for influenza A

Этот диагноз следует подозревать, если есть признаки интерстициального отека легких, такие как ретикулярные тени у более молодых пациентов (рис. 15).

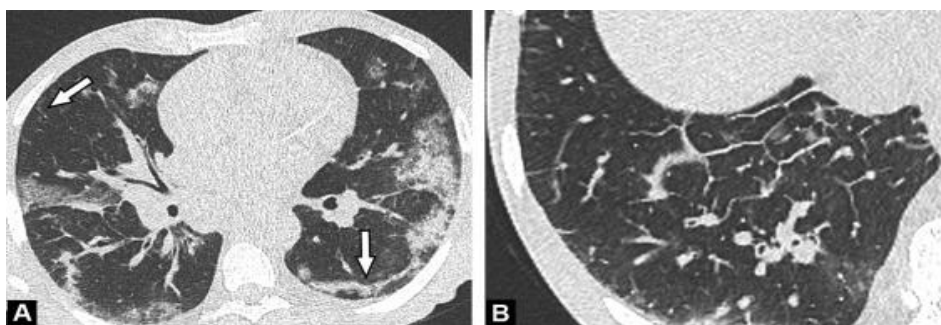


Рис. 15. КТ ОГК 64-летнего мужчины с COVID-19 и отеком легких без положительной динамики. Помутнения типа матового стекла, смешанные с пятнистой консолидацией, видны в обоих легких и связаны с линейной (ретикулярной) консолидацией в субплевральной области левой нижней доли (стрелка) (А). Связанное с этим гладкое утолщение межлобулярной перегородки (В), указывающее на отек легких, предполагает левожелудочковую недостаточность или развившийся миокардит

Fig. 15. Chest CT scan of a 64-year-old man with COVID-19 and pulmonary edema without improvement. Ground-glass opacities mixed with patchy consolidation are visible in both lungs and are associated with linear (reticular) consolidation in the subpleural region of the left lower lobe (arrow) (A). Associated smooth thickening of the interlobular septum (B), indicating pulmonary edema, suggests left ventricular failure or advanced myocarditis

Внутриальвеолярное кровоизлияние из-за васкулита мелких сосудов также характеризуется диффузным «матовым стеклом», у пациентов обычно наблюдается легкое кро-

вохарканье, имеется почечная недостаточность, связанная с синдромом Гудпасчера. В отличие от COVID-19, субплевральной локализации нет [Rossi et al., 2020].

Ещё один пример лучевого симптома «матовое затемнение» в контексте синдрома Гудпасчера. Пациентка 48 лет поступила с легким кровохарканьем, связанным с внутриальвеолярным кровотечением и острой почечной недостаточностью. Гистопатологический анализ образцов тканей, полученных при биопсии почек, подтвердил синдром Гудпасчера (рис. 16).



Рис. 16. КТ ОГК показывает двусторонние матовые стекла с центральным преобладанием, наличие плеврального выпота с двух сторон, что очень редко наблюдается при пневмонии, где причиной является COVID-19

Fig. 16. Chest CT shows bilateral frosted glasses with central predominance, pleural effusion on both sides, which is very rare in pneumonia, where the cause is COVID-19

Лекарственный пневмонит, проявляющийся в виде неспецифической интерстициальной пневмонии, является еще одной причиной появления «матового стекла». Также субплевральное расположение «матовых стёкол» с анамнестическим приёмом определённых лекарств (амиодарон) помогает правильному диагнозу. Те пневмонии, которые проявляются как организуемые, имеют сходство с COVID-19, так как проявляются «матовым стеклом», но возникают в совершенно другом контексте [Авдеев, Черняев, 2011.].

Выводы

В данной эпидемической ситуации клинический контекст и КТ ОГК, несомненно, играют важную роль для раннего выявления пневмонии, вызванной COVID-19. Типичные особенности КТ включают периферически расположенные «матовые стёкла» с мультифокальным распределением и прогрессивную эволюцию в сторону организации паттернов пневмонии. КТ ОГК может использоваться с прогностической целью, с тяжёлой степенью заболевания и более консолидированными формами, а также для раннего выявления осложнений у пациентов, которым требуется дополнительно искусственная вентиляция легких. Центрилобулярные узелки, слизистые облитерации и односторонние сегментарные или долевыми уплотнения предполагают бактериальное происхождение пневмонии или суперинфекцию. ОТ-ПЦР остается необходимым методом для окончательного подтверждения, но его положительный результат может быть отложен, если признаки КТ ОГК наводят на мысль о пневмонии коронавирусной этиологии.



Список источников

1. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на брифинге для СМИ по COVID-19 - 11 марта 2020 г. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-may-2020> (по состоянию на 22 марта 2020 г.).
2. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. Первая клиническая больница. Медицинский Факультет университета Чжэцзян, 2020. https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf – 68 с.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Черняев А.Л. 2011. Организующаяся пневмония. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 1: 6–13.
2. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. – Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с., ил.
3. Ходош Э.М., Ефремова О.А., Хорошун Д.А. 2014. Симптом «матового стекла»: клинико-лучевая параллель. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 18 (189): 11–23.
4. Adam Bernheim, Xueyan Mei, Mingqian Huang, Yang Yang, Zahi A. Fayad, Ning Zhang, Kaiyue Diao, Bin Lin, Xiqi Zhu, Kunwei Li, Shaolin Li, Hong Shan, Adam Jacobi, Michael Chung. 2020. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology. 2020 Jun; 295 (3): 200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. Epub 2020 Feb 20.
5. Chen Chen, Yiwu Zhou, Dao Wen Wang. 2020. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. May; 45 (3): 230–232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
6. Coronavirus Update (Live): 629,450 cases and 28,963 deaths from the COVID-19 outbreak – Worldometer nd <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (as of 28 March 2020).
7. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng C. 2020. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020 Jun; 295 (3): 715–721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
8. Hariri B.T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S.L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J.M., Williams T., Yarid N., Marshall D.A. 2020. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet. Aug 1; 396 (10247): 320–332. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
9. Hariri L.P., North C.M., Shih A.R., Israel R.A., Maley J.H., Villalba J.A., Vinarsky V., Rubin J., Okin D.A., Sclafani A., Alladina J.W., Griffith J.W., Gillette M.A., Raz Y., Richards C.J., Wong A.K., Ly A., Hung Y.P., Chivukula R.R., Petri C.R., Calhoun T.F., Brenner L.N., Hibbert K.A., Medoff B.D., Hardin C.C., Stone J.R., Mino-Kenudson M. Lung Histopathology in COVID-19 as Compared to SARS and H1N1 Influenza: A Systematic Review. Chest. 2020 Oct 7; S0012–3692 (20) 34868–6. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259.
10. Cordier J.F., Cottin V. 2011. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. Semin. Respir. Crit. Care. Med. 2011 Jun; 32 (3): 310–21. doi: 10.1055/s-0031-1279827. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21674416.
11. Li K., Wu J., Wu F., Guo D., Chen L., Fang Z., Li C. 2020. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020 Jun; 55 (6): 327–331. doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
12. Kory P., Kanne J.P. 2020. SARS-CoV-2 organising pneumonia: «Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?». B. M. J. Open. Respir. Res. Sep; 7 (1): e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724.
13. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. 2020. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. PLoS One. 2019 Mar 19; 15(3): e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548.
14. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. 2020. Pulmonary

Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 9; 383 (2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

15. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr; 18(4): 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.

16. Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z., Halsey K., Choi J.W., Tran T.M.L., Pan I., Shi L.B., Wang D.C., Mei J., Jiang X.L., Zeng Q.H., Eggin T.K., Hu P.F., Agarwal S., Xie F.F., Li S., Healey T., Atalay M.K., Liao W.H. 2020. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020 Aug; 296 (2): E46–E54. doi: 10.1148/radiol.20200823.

17. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezaezhad A. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *A. J. R. Am. J. Roentgenol.* 2020 Jul; 215 (1): 87–93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.

18. Rossi S.E., Erasmus J.J., McAdams H.P., Sporn T.A., Goodman P.C. 2000. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics.* 2000 Sep-Oct; 20 (5): 1245–59. doi: 10.1148/radiographics.20.5.g00se081245.

19. Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. 2013. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics.* 2013 Nov-Dec; 33 (7): 1951–75. doi: 10.1148/rg.337130057.

20. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. 2020. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* Aug; 296 (2): E32–E40. doi: 10.1148/radiol.20200642.

21. Tabary M., Khanmohammadi S., Araghi F., Dadkhahfar S., Tavangar S.M. 2020. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol. Res. Pract.* Sep; 216 (9): 153097. doi: 10.1016/j.prp.2020.153097.

22. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Schmidt M.L., Mulders D.G., Haagmans B.L., van der Veer B., van den Brink S., Wijsman L., Goderski G., Romette J.L., Ellis J., Zambon M., Peiris M., Goossens H., Reusken C., Koopmans M.P., Drosten C. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* Jan; 25 (3): 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

23. Yang W., Cao Q., Qin L., Wang X., Cheng Z., Pan A., Dai J., Sun Q., Zhao F., Qu J., Yan F. 2020. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J. Infect.* Apr; 80 (4): 388–393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.

24. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. 2020. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* Aug; 296 (2): E115–E117. doi: 10.1148/radiol.20200432.

25. Cheng Z., Lu Y., Cao Q., Qin L., Pan Z., Yan F., Yang W. 2020. Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China. *A. J. R. Am. J. Roentgenol.* Jul; 215 (1): 121–126. doi: 10.2214/AJR.20.22959. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32174128.

References

1. Avdeev S.N., Chernjaev A.L. 2011. Organizujushhajasja pnevmonija [Organizing pneumonia] *Atmosfera Pul'monologija i allergologija.* 1: 6–13.
2. Patologicheskaja anatomija COVID-19: Atlas [Pathological Anatomy of COVID-19]. Pod obshhej redakciej O.V. Zajrat'janca, 2020. – 140 s.
3. Hodosh Je.M., Krut'ko V.S., Potejko P.I., Horoshun D.A. 2014. Simptom «matovogo stekla»: kliniko-luchevaja parallel' [Symptom «frosted glass»: clinical-beam parallel]. *Klinichna imunologija. Alergologija Infektologija. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija.* 18 (189): 11–23: 32–39.
4. Adam Bernheim, Xueyan Mei, Mingqian Huang, Yang Yang, Zahi A. Fayad, Ning Zhang, Kaiyue Diao, Bin Lin, Xiqi Zhu, Kunwei Li, Shaolin Li, Hong Shan, Adam Jacobi, Michael Chung. 2020.



Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun; 295 (3): 200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. Epub 2020 Feb 20.

5. Chen Chen, Yiwu Zhou, Dao Wen Wang. 2020. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *May*; 45 (3): 230–232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.

6. Coronavirus Update (Live): 629,450 cases and 28,963 deaths from the COVID-19 outbreak – Worldometer nd <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (as of 28 March 2020).

7. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L., Zheng D., Wang J., Hesketh R.L., Yang L., Zheng C. 2020. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun; 295 (3): 715–721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.

8. Hariri B.T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S.L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J.M., Williams T., Yarid N., Marshall D.A. 2020. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. Aug 1; 396 (10247): 320–332. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.

9. Hariri L.P., North C.M., Shih A.R., Israel R.A., Maley J.H., Villalba J.A., Vinarsky V., Rubin J., Okin D.A., Sclafani A., Alladina J.W., Griffith J.W., Gillette M.A., Raz Y., Richards C.J., Wong A.K., Ly A., Hung Y.P., Chivukula R.R., Petri C.R., Calhoun T.F., Brenner L.N., Hibbert K.A., Medoff B.D., Hardin C.C., Stone J.R., Mino-Kenudson M. Lung Histopathology in COVID-19 as Compared to SARS and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2020 Oct 7: S0012–3692 (20) 34868–6. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.259.

10. Cordier J.F., Cottin V. 2011. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2011 Jun; 32 (3): 310–21. doi: 10.1055/s-0031-1279827. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21674416.

11. Li K., Wu J., Wu F., Guo D., Chen L., Fang Z., Li C. 2020. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020 Jun; 55 (6): 327–331. doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.

12. Kory P., Kanne J.P. 2020. SARS-CoV-2 organising pneumonia: «Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?». *B. M. J. Open. Respir. Res. Sep*; 7 (1): e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724.

13. Yuan M., Yin W., Tao Z., Tan W., Hu Y. 2020. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 2019 Mar 19; 15(3): e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548.

14. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. 2020. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med*. 2020 Jul 9; 383 (2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

15. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. 2020. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost*. 2020 Apr; 18(4): 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.

16. Bai H.X., Hsieh B., Xiong Z., Halsey K., Choi J.W., Tran T.M.L., Pan I., Shi L.B., Wang D.C., Mei J., Jiang X.L., Zeng Q.H., Eggin T.K., Hu P.F., Agarwal S., Xie F.F., Li S., Healey T., Atalay M.K., Liao W.H. 2020. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020 Aug; 296 (2): E46–E54. doi: 10.1148/radiol.2020200823.

17. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *A. J. R. Am. J. Roentgenol*. 2020 Jul; 215 (1): 87–93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.

18. Rossi S.E., Erasmus J.J., McAdams H.P., Sporn T.A., Goodman P.C. 2000. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000 Sep-Oct; 20 (5): 1245–59. doi: 10.1148/radiographics.20.5.g00se081245.

19. Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. 2013. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013 Nov-Dec; 33 (7): 1951–75. doi: 10.1148/rg.337130057.

20. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., Tao Q., Sun Z., Xia L. 2020. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. Aug; 296 (2): E32–E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

21. Tabary M., Khanmohammadi S., Araghi F., Dadkhahfar S., Tavangar S.M. 2020. Pathologic features of COVID-19: A concise review. *Pathol. Res. Pract. Sep*; 216 (9): 153097. doi: 10.1016/j.prp.2020.153097.
22. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., Molenkamp R., Meijer A., Chu D.K., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Schmidt M.L., Mulders D.G., Haagmans B.L., van der Veer B., van den Brink S., Wijsman L., Goderski G., Romette J.L., Ellis J., Zambon M., Peiris M., Goossens H., Reusken C., Koopmans M.P., Drosten C. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill. Jan*; 25 (3): 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
23. Yang W., Cao Q., Qin L., Wang X., Cheng Z., Pan A., Dai J., Sun Q., Zhao F., Qu J., Yan F. 2020. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J. Infect. Apr*; 80 (4): 388–393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
24. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. 2020. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology. Aug*; 296 (2): E115–E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
25. Cheng Z., Lu Y., Cao Q., Qin L., Pan Z., Yan F., Yang W. 2020. Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China. *A. J. R. Am. J. Roentgenol. Jul*; 215 (1): 121–126. doi: 10.2214/AJR.20.22959. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32174128.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

Ходош Эдуард Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, заведующий пульмонологическим отделением коммунального некоммерческого предприятия «Городская клиническая больница № 13» Харьковского городского совета г. Харькова, Украина

Eduard M. Khodosh, candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Pulmonology Department of the City Clinical Hospital № 13, Kharkiv, Ukraine

Грифф Сергей Леонидович, профессор Института патологии HELIOS Клиники Эмиля фон Беринга, Берлин, Германия

Sergey L. Griff, professor Institute of Pathology HELIOS Emil von Behring Clinic, Berlin, Germany

Ивахно Игорь Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением коммунального некоммерческого предприятия «Городская клиническая больница № 17» Харьковского городского совета г. Харькова, Украина

Igor V. Ivakhno, candidate of Medical Sciences, Head of the Pathological Department of the City Clinical Hospital № 17, Kharkiv, Ukraine



УДК 616.12-008.331.1:615.03

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-490-497

Сравнительный анализ блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии (обзор литературы)

М.С. Матвеев

Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская поликлиника № 109»,
Россия, 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8/1
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
E-mail: matveenkoaspirant@mail.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются одной из основных причин смертности и инвалидизации среди взрослого населения, поиск оптимальной фармакотерапии артериальной гипертензии остается актуальной задачей. Блокада РААС – эффективный современный надёжный путь контроля артериального давления, а также профилактики связанных с ним осложнений. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обладают схожим гипотензивным эффектом и высоким профилем безопасности. Ввиду различий в механизме действия при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина частота нежелательных побочных эффектов регистрируется меньше, а, соответственно, приверженность к лечению – больше. Один из современных блокаторов рецепторов ангиотензина оламесартан в различных исследованиях продемонстрировал своё превосходство над ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл и периндоприл) в лечении артериальной гипертензии. Оламесартан зарекомендовал себя как в монотерапии, так и в комбинации с дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов или тиазидным диуретиком.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), оламесартан.

Для цитирования: Матвеев М.С. 2020. Сравнительный анализ блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 490–497. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-490-497.

Comparative analysis of the angiotensin receptors blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension (review of literature)

Mariya S. Matveenko

St. Petersburg city budget health care institution «City Polyclinic № 109»,
8/1 Oleko Dundicha St., St. Petersburg, 192283, Russia
Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: matveenkoaspirant@mail.ru

Abstract. Cardiovascular diseases are still one of the main causes of death and disability among the adult population, the search for optimal pharmacotherapy of arterial hypertension remains an urgent task. The

renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a direct role in the pathophysiology of arterial hypertension, being responsible for regulating fluid volume and maintaining water - salt balance. RAAS is also responsible for the processes of tissue growth and differentiation, apoptosis, and affects the synthesis of many neurohumoral factors. By increasing the activity of the RAAS angiotensin II contributes to vasoconstriction, increased secretion of aldosterone and the activity of the sympathetic nervous system, which in turn leads to the development and progression of hypertension. Angiotensin-II receptor blockers (ARBs) block the AT1 subtype receptors of the same name, which is accompanied by vasodilation, a decrease in the secretion of vasopressin and aldosterone. RAAS blockade is an effective modern reliable way to control blood pressure, as well as prevent related complications. angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers have similar hypotensive effects and a high safety profile. Due to differences in the mechanism of action, when taking angiotensin receptor blockers, the frequency of undesirable side effects is recorded less, and, accordingly, adherence to treatment is greater. One of the modern angiotensin receptor blockers, olmesartan in various studies has demonstrated its superiority over angiotensin-converting enzyme inhibitors (ramipril and perindopril) in the treatment of arterial hypertension. Olmesartan has proven itself both in monotherapy and in combination with a dihydropyridine calcium channel blocker or a thiazide diuretic.

Keywords: Arterial hypertension, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), olmesartan.

For citation: Matveenکو M.S. 2020. Comparative analysis of the angiotensin receptors blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension (review of literature). Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 490–497 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-490-497.

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45 % [Российское кардиологическое общество, 2020]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47 %), тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40 % [Российское кардиологическое общество, 2020]. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15–20 % и достигнет почти 1,5 миллиардов [Российское кардиологическое общество, 2020]. Снижение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. снижает риск серьезных сердечно-сосудистых заболеваний на 20 %, ишемической болезни сердца – на 17 %, инсульта – на 27 %, сердечной недостаточности – на 28 % и смертности от всех причин – на 13 %, в то время как уровень диастолического артериального давления был линейно связан с более низким риском повторного инсульта и смертностью от всех причин [Осипова и др., 2012].

В этой статье мы проанализируем текущие данные рандомизированных контролируемых исследований эффективности двух классов РААС (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)) в фармакотерапии артериальной гипертензии.

Цель исследования: анализ научной литературы, сравнение эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии.

Оценка эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина

В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях ИАПФ и БРА показали преимущества в отношении основных сердечно-сосудистых событий, сопоставимые с другими антигипертензивными препаратами, но менее выраженное влияние на сердечно-сосудистые заболевания и смертность от всех причин [Российское кардиологическое общество,



ство, 2020]. Текущие руководства по лечению артериальной гипертензии рекомендуют ИАПФ и БРА в качестве препаратов первого выбора для начала и поддержания гипотензивной терапии, предпочтительно в комбинации с блокаторами кальциевых каналов или диуретиком [Bangalore et al., 2016]. Приверженность к лечению или прекращение лечения часто является следствием нежелательных побочных эффектов, которые свойственны каждому классу лекарств: диуретики, например, могут вызывать частое мочеиспускание, эректильную дисфункцию, усталость и мышечные судороги или, в других обстоятельствах, они могут вызывать метаболические и электролитные нарушения, что может побудить врачей прекратить их применение [Бунова и др., 2020]. БРА и ИАПФ также связаны с более низким риском развития впервые возникшего сахарного диабета с вероятностью 79,8 % и 72,8 % соответственно, в то время как бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов могут значительно увеличить этот риск [Бунова и др., 2020]. Блокада РААС способствует привлечению и дифференцировке адипоцитов через ангиотензин II типа 1, тем самым улучшая эффект периферического инсулина и секрецию инсулина; это подразумевает профилактику развития сахарного диабета [Wang et al., 2015]. РААС способствует фиброзу предсердий, электрофизиологическому и структурному ремоделированию предсердий и может привести к рецидиву фибрилляции предсердий [Zhao et al., 2015]. Блокирование РААС может ослабить пагубные последствия ремоделирования сердца и снизить риск фибрилляции предсердий [Zhao et al., 2015]. Блокаторы РААС могут быть эффективными в первичной профилактике у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. При вторичной профилактике ингибиторы РААС часто добавляют к антиаритмическим препаратам, чтобы еще больше снизить вероятность рецидива фибрилляции предсердий после кардиоверсии и у пациентов, получающих медикаментозную терапию [Шляхто и др., 2018]. ИАПФ или БРА полезны также для пациентов с нормальным АД из группы высокого риска и с атеросклерозом: их влияние на снижение комбинированного первичного результата сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта не зависит от исходного систолического артериального давления. Это может поддерживать призывы к принятию решений о назначении этих препаратов на основе оценки сердечно-сосудистого риска каждого пациента, а не только на уровне их АД [Messerli et al., 2017]. Сообщалось о постоянном ренопротективном эффекте ИАПФ и БРА по сравнению с другими гипотензивными препаратами, в основном блокаторами кальциевых каналов и плацебо, при диабете 2 типа, снижая риск удвоения креатинина в сыворотке, макроальбуминурии и альбуминурии [Katsanos et al., 2017]. В реальном практическом исследовании БРА снижали на 10 % частоту сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний через 4 года, обеспечивая лучшую защиту от сердечно-сосудистых событий, чем ИАПФ в высоких дозах [Васильева, 2019]. Кроме того, БРА переносились лучше, чем ИАПФ, и показали меньший риск отмены препарата из-за серьезных побочных эффектов [Malfertheiner et al., 2018]. ИАПФ могут быть лучше, чем БРА, для лечения диабетической ретинопатии и могут оказывать наиболее благоприятное влияние на диабетическую ретинопатию из всех широко используемых классов антигипертензивных препаратов [Li et al., 2017]. Таким образом, хотя и ИАПФ, и БРА одинаково важны в лечении гипертонии, существуют существенные различия в их защитных эффектах от сердечно-сосудистых заболеваний и вероятности возникновения нежелательных явлений, в основном из-за неперекрывающихся механизмов действия [Ettihad et al., 2016].

Сравнительный анализ олмесартана и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

Олмесартан медоксомил – селективный антагонист AT1-подтипа рецепторов ангиотензина II. По сравнению с иАПФ рамиприлом олмесартан обеспечивает значительно

лучшее снижение офисного артериального давления (АД) у различных категорий пациентов с гипертензией, с особенно более благоприятным действием у пациентов в возрасте 80 лет и старше, у мужчин и у пациентов с метаболическим синдромом [Potier et al., 2017]. В качестве монотерапии олмесартан также превосходит рамиприл у пациентов, ранее получавших два или более гипотензивных препарата или иАПФ. Олмесартан более эффективен, чем рамиприл, в контроле АД в течение 24 часов, особенно в последние 6 часов после приема препарата и во время пробуждения (утренний всплеск), когда риск сердечно-сосудистых событий выше [Redon et al., 2016]. В исследованиях с использованием комбинаций на основе этих препаратов олмесартан с амлодипином превосходил периндоприл с амлодипином в снижении как центрального САД, так и 24-часового ДАД, и нормализовалось АД у 75,6 % пациентов (среднее АД в положении сидя <140/90 мм рт. ст.) по сравнению с 57,5 % реципиентов периндоприла [Redon et al., 2016]. Апостериорный анализ исследования Sevition подтвердил большую эффективность олмесартана плюс амлодипин по сравнению с комбинацией периндоприла с амлодипином у пациентов с диабетом; через 24 недели значительно более высокая доля пациентов, получавших комбинацию, включающую олмесартан, имела нормализованное АД (<130/80 мм рт. ст.) [Ruilopec et al., 2016]. Олмесартан с амлодипином не уступал периндоприлу и амлодипину в снижении центрального САД и офисного ДАД после 24 недель лечения и через 48 часов после последнего введения у пациентов с диабетом. Процент респондеров и процент людей с нормализованным АД были одинаковыми в двух группах [Redon et al., 2016]. Однако комбинация олмесартана и амлодипина обеспечила более длительную эффективность в плане снижения офисного АД по сравнению с комбинацией периндоприла и амлодипина [Redon et al., 2016].

Безопасность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) имеют схожие гипотензивные свойства и благоприятный профиль безопасности. Кашель – это хорошо описанный класс побочных эффектов ИАПФ с частотой от 5 % до 35 %, часто вызывающий прекращение лечения [Whelton et al., 2018].

Частота кашля, вызванного БРА, намного ниже (3,2 % в контролируемых исследованиях и 0,6 % в когортных исследованиях) [Whelton et al., 2018]. Механизм действия БРА, который не влияет на метаболизм брадикинина, способствует ограничению частоты ангионевротического отека (0,11 %) по сравнению с таковым, наблюдаемым с ИАПФ (0,3 %) в контролируемых исследованиях [Williams et al., 2018]. Блокаторы рецепторов ангиотензина, вырабатывая ангиотензин II, оказывают влияние на рост клеток, в связи с чем актуален вопрос о возможном увеличении риска развития рака, связанным с их применением. В 2010 году Sipahi и соавторы провели метаанализ, который показал, что прием БРА был ассоциирован с умеренно повышенным риском возникновения нового рака, однако не приводил к значительному увеличению смертности от рака.

Следовательно, можно исключить связь между БРА и раком. В 2012 году сообщалось о серии случаев спру-подобного синдрома, связанного с применением олмесартана [Burbure et al., 2016]. Тем не менее у пациентов, получавших другие БРА, представлены аналогичные клинико-патологические изменения, что наводит на мысль о наличии эффекта класса, а не олмесартана конкретных неблагоприятных событий [Zanelli et al., 2017]. У пожилых пациентов олмесартан показал такую же частоту нежелательных явлений, как и рамиприл; риск нежелательной реакции на лекарственные препараты не был связан с уровнем АД, достигнутым во время лечения [De Bortoli et al., 2017]. В сочетании с амлодипином олмесартан показал профиль переносимости, аналогичный периндоприлу, но более низкую частоту отмены из-за побочных эффектов, связанных с лечением [Choi et al., 2015].



Выводы

Эффективная фармакотерапия артериальной гипертензии с минимальным риском развития нежелательных побочных эффектов остается актуальной задачей в настоящее время. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – эффективный современный надёжный путь контроля артериального давления, а так же профилактики связанных с ним осложнений. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) неоднократно доказывали свою эффективность в лечении АГ как в монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов, бета-блокаторами, влияя не только на стабилизацию артериального давления, но и снижая риски развития сердечно-сосудистых осложнений. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) обладают схожим гипотензивным эффектом; но при применении БРА отмечено меньшее количество побочных реакций, а, следовательно, и большая приверженность к лечению. Несмотря на проведение многочисленных исследований в изучении блокаторов РААС, регулярно возникают все новые вопросы и поиски ответов на них.

Список источников

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. Российское кардиологическое общество.
2. Национальные рекомендации по определению риска и профилактики внезапной сердечной смерти. 2018. Москва (2-е издание).

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.
2. Васильева Л.В., Гостева Е.В., Попов С.Ю., Толстых Е.М., Латышева М.Н. 2019. Влияние блокады рецепторов ангиотензина на когнитивные показатели у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 42 (4): 442–450.
3. Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. 2012. Сравнительный анализ показателей мониторингирования суточного артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Фундаментальные исследования. 7 (1). С. 146–150.
4. Bangalore S., Fakheri R., Toklu B., Ogedegbe G., Weintraub H., Messerli F.H. 2016. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. Mayo. Clin. Proc. 91: 51–60. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019.
5. Burbure N., Lebwohl B., Arguelles-Grande C., Green P.H., Bhagat G., Lagana S. 2016. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology. Hum. Pathol. 50: 127–134. doi: 10.1016/j.humpath. 2015.12.001.
6. Choi E.Y., McKenna B.J. 2015. Olmesartan-associated enteropathy: a review of clinical and histologic findings. Arch. Pathol. Lab. Med. 139: 1242–1247. doi: 10.5858/arpa.2015-0204-RA.
7. De Bortoli N., Ripellino C., Cataldo N., Marchi S. 2017. Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. Expert Opin Drug Saf. 16: 1221–1225. doi: 10.1080/14740338.2017.1376647.
8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A. and Rahimi K. 2016. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 387: 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
9. Katsanos A.H., Filippatou A., Manios E., Deftereos S., Parissis J., Frogoudaki A., Vrettou A-R., Ikonomidis I., Pikilidou M., Kargiotis O., Voumvourakis K., Alexandrov A.W., Alexan-

drov A.V., Tsivgoulis G. 2017. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension*. 69: 171–179. doi:10.1161/Hypertensionaha.116.08485.

10. Li Z., Li Y., Liu Y., Xu W., Wang Q. 2017. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*; 19: 1348–1356. doi: 10.1111/jch.13108.

11. Malferteiner P., Ripellino C., Cataldo N. 2018. Severe intestinal malabsorption associated with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker treatment. An observational cohort study in Germany and Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 27: 581–86.

12. Messerli F.H., Bangalore S. 2017. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction. *Circulation*. 135: 2085–2087. doi: 10.1161/Circulationaha.116.025950.

13. Potier L., Roussel R., Elbez Y., Marre M., Zeymer U., Christopher M., Ohman M., Eagle K., Bhatt D., Gabriel P. 2017. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*. 103: 1339–46.

14. Redon J., Pichler G. Missed Dose Study Group. 2016. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral blood pressure after missed dose in type 2 diabetes. *J. Hypertens.* 34: 359–67.

15. Redon J., Pichler G. Missed Dose Study Group. 2016. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral and central blood pressure parameters after missed dose in type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 29: 1055–62.

16. Ruilope L.M. 2016. Sevintension Study Investigators Fixed-combination olmesartan/amlodipine was superior to perindopril + amlodipine in reducing central systolic blood pressure in hypertensive patients with diabetes. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 18: 528–535. doi: 10.1111/jch.12673.

17. Wang B., Wang F., Zhang Y. 2015. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 263–274. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70256-6.

18. Williams Bryan, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E. Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y.H. Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E. Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, Williams B., Mancina G., Spiering W. 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 39 (33): 3021–104.

19. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey Jr. D.E., Collins K.J. 2018. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 71: e13–e115.

20. Zanelli M., Negro A., Santi R., Bisagni R., Ragazzi A., Ascani M., S & De Marco. 2017. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46: 471–473. doi: 10.1111/apt.14176.

21. Zhao D., Wang Z.M., Wang L.S. 2015. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors in patients with hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *j. biomed. Res.* 29: 475–485.

References

1. Bunova S.S., Zhernakova N.I., Fedorin M.M., Skirdenko Ju.P., Osipova O.A. 2020. Jeffektivnaja antigipertenzivnaja terapija: fokus na upravljenje priverzhennost'ju [Effective antihypertensive therapy: focus on commitment management]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 19 (5): 259–266.

2. Vasil'eva L.V., Gosteva E.V., Popov S.Ju., Tolstyh E.M., Latysheva M.N. 2019. Vlijanie blokady receptorov angiotenzina na kognitivnye pokazateli u bol'nyh arterial'noj gipertenziej s metaboličeskim sindromom [Effect of angiotensin receptor blockade on cognitive indicators in patients with arte-



rial hypertension with metabolic syndrome]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmacija.* 42 (4): 442–450.

3. Osipova O.A., Sujazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevskaja O.M. 2012. Sravnitel'nyj analiz pokazatelej monitorirovaniya sutochnogo arterial'nogo davlenija u bol'nyh arterial'noj gipertenziej i hronicheskoy serdečnoj nedostatočnost'ju [Comparative analysis of daily blood pressure monitoring indicators in patients with arterial hypertension and chronic heart failure]. *Fundamental'nye issledovanija.* 7 (1). С. 146–150.

4. Bangalore S., Fakheri R., Toklu B., Ogedegbe G., Weintraub H., Messerli F.H. 2016. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients without heart failure? Insights from 254,301 patients from randomized trials. *Mayo. Clin. Proc.* 91: 51–60. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.019.

5. Burbure N., Lebowitz B., Arguelles-Grande C., Green P.H., Bhagat G., Lagana S. 2016. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology. *Hum. Pathol.* 50: 127–134. doi: 10.1016/j.humpath. 2015.12.001.

6. Choi E.Y., McKenna B.J. 2015. Olmesartan-associated enteropathy: a review of clinical and histologic findings. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 139: 1242–1247. doi: 10.5858/arpa.2015-0204-RA.

7. De Bortoli N., Ripellino C., Cataldo N., Marchi S. 2017. Unspecified intestinal malabsorption in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers: a retrospective analysis in primary care settings. *Expert Opin Drug Saf.* 16: 1221–1225. doi: 10.1080/14740338.2017.1376647.

8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A. and Rahimi K. 2016. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 387: 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

9. Katsanos A.H., Filippatou A., Manios E., Devereux S., Parissis J., Frogoudaki A., Vrettou A-R., Ikonomidis I., Pikilidou M., Kargiotis O., Voumvourakis K., Alexandrov A.W., Alexandrov A.V., Tsivgoulis G. 2017. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension.* 69: 171–179. doi:10.1161/Hypertensionaha.116.08485.

10. Li Z., Li Y., Liu Y., Xu W., Wang Q. 2017. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich);* 19: 1348–1356. doi: 10.1111/jch.13108.

11. Malfertheiner P., Ripellino C., Cataldo N. 2018. Severe intestinal malabsorption associated with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker treatment. An observational cohort study in Germany and Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 27: 581–86.

12. Messerli F.H., Bangalore S. 2017. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction. *Circulation.* 135: 2085–2087. doi: 10.1161/Circulationaha.116.025950.

13. Potier L., Roussel R., Elbez Y., Marre M., Zeymer U., Christopher M., Ohman M., Eagle K., Bhatt D., Gabriel P. 2017. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart.* 103: 1339–46.

14. Redon J., Pichler G. Missed Dose Study Group. 2016. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral blood pressure after missed dose in type 2 diabetes. *J. Hypertens.* 34: 359–67.

15. Redon J., Pichler G. Missed Dose Study Group. 2016. Comparative study of the efficacy of olmesartan/amlodipine vs. perindopril/amlodipine in peripheral and central blood pressure parameters after missed dose in type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 29: 1055–62.

16. Ruilope L.M. 2016. Sevintension Study Investigators Fixed-combination olmesartan/amlodipine was superior to perindopril + amlodipine in reducing central systolic blood pressure in hypertensive patients with diabetes. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 18: 528–535. doi: 10.1111/jch.12673.

17. Wang B., Wang F., Zhang Y. 2015. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 263–274. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70256-6.

18. Williams Bryan, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Ka-

han, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E. Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y.H. Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E. Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 39 (33): 3021–104.

19. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey Jr. D.E., Collins K.J. 2018. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 71: e13–e115.

20. Zanelli M., Negro A., Santi R., Bisagni R., Ragazzi A., Ascani M., S & De Marco. 2017. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46: 471–473. doi: 10.1111/apt.14176.

21. Zhao D., Wang Z.M., Wang L.S. 2015. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors in patients with hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *j. biomed. Res.* 29: 475–485.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Матвеевко Мария Сергеевна, врач-кардиолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 109»; г. Санкт-Петербург, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Mariya S. Matveenko, cardiologist of the St. Petersburg state budgetary health care institution «City polyclinic 109», St. Petersburg, postgraduate student of the department of hospital therapy of Belgorod state national research university, Russia



УДК 616.4-008.9:616.1

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508

Влияние синдрома X на развитие сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы)

М.В. Чупаха¹, О.Н. Белоусова¹, Е.А. Кочина²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, г. Белгород, 308015, ул. Победы, 85

² Курский государственный медицинский университет,
Россия, г. Курск, 305041, ул. К. Маркса, 3
E-mail: Chupakha@bsu.edu.ru

Аннотация. Метаболический синдром, известный также как синдром X, определяется ВОЗ как патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипертензией и гиперлипидемией. Хотя есть некоторые различия в определениях, принятых другими организациями здравоохранения, различия незначительны. Благодаря успешной победе над инфекционными заболеваниями это новое неинфекционное заболевание стало основной причиной заболеваемости и смертности не только в развитом мире, но и в слаборазвитых странах. Как подчеркивается в литературе, множественные факторы, такие как ожирение, аномальный липидный профиль и инсулинорезистентность, играют ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. В этом кратком обзоре мы представляем обновленную гипотезу о том, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются основными факторами повышенного АД при метаболическом синдроме и ожирении. Ожирение – это всемирная эпидемия, тесно связанная с развитием диабета 2 типа и ССЗ. Связанное с ожирением висцеральное и эпикардиальное ожирение являются основными причинами сердечных заболеваний у этих людей. Ожирение оказывает большое влияние на изменение артериального давления, липидного профиля и факторов, связанных с системным и сосудистым воспалением, а также эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, ожирение, Метформин, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Для цитирования: Чупаха М.В., Белоусова О.Н., Кочина Е.А. 2020. Влияние синдрома X на развитие сердечно-сосудистой патологии. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 498–508. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508.

The effect of syndrome X on the development of cardiovascular pathology (review of literature)

Marina V. Chupakha¹, Oksana N. Belousova¹, Ekaterina A. Kochinova²

¹ Belgorod National Research University,
85 Pobeda St., 308015, Belgorod, Russia;

² Kursk State Medical University,
3 K. Marx St., 305041, Kursk, Russia
E-mail: Chupakha@bsu.edu.ru

Abstract. Metabolic syndrome, also known as syndrome X, is defined by WHO as a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension and hyperlipidemia. While there are some differences in definitions adopted by other health organizations, the differences are minor. Successfully defeating infectious diseases, this new noncommunicable disease has become a leading cause of morbidity and mortality not only in the developed world, but also in underdeveloped countries. As highlighted in the literature, multiple factors such as obesity, abnormal lipid profiles and insulin resistance play a key role in the onset of cardiovascular disease. In this brief review, we present an

updated hypothesis that insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia are major factors in elevated blood pressure in metabolic syndrome and obesity. Obesity is a worldwide epidemic closely linked to the development of type 2 diabetes and CVD. Obesity-related visceral and epicardial obesity are the main causes of heart disease in these individuals. Obesity has a major impact on changes in blood pressure, lipid profile, and factors associated with systemic and vascular inflammation, as well as endothelial dysfunction.

Keywords: insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, obesity, Metformin, cardiovascular diseases, arterial hypertension, dyslipidemia.

For citation: Chupakha M.V., Belousova O.N., Kochinova E.A. 2020. Influence of syndrome X on the development of cardiovascular pathology. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 498–508 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-498-508.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) заболевания продолжают оставаться основной причиной смертности и заболеваемости во всем мире. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении за последние 30–40 лет, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний продолжает увеличиваться параллельно со старением населения, постоянно растущей распространенностью ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Повышенное артериальное давление (АД), даже если оно не достигает определенных пороговых значений, которые считаются диагностическими для гипертонии, является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая повреждение сосудов, инсульт, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность [Dai et al., 2019].

Хотя причины первичной (эссенциальной) гипертонии до конца не изучены, избыточное ожирение, по-видимому, является одним из основных факторов ее развития. Полученные данные в результате исследований на множестве популяций, показывают, что 65–75 % развития первичной гипертонии может быть связано с чрезмерным набором веса и ожирением [da Silva et al., 2020]. Однако распределение жировой ткани также не маловажно для определения влияния ожирения на АД и метаболические нарушения, такие как дислипидемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и сахарный диабет.

Экспериментальные и клинические исследования предоставили убедительные доказательства того, что избыток висцерального жира несет гораздо более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений по сравнению с избытком подкожного жира [Neeland et al., 2018].

Взаимосвязь метаболических нарушений, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний были описаны учеными в начале 1990-х годов, а термин «метаболический синдром» был введен в 1970-х годах [Singer, 1977].

В 1988 году Джеральд Ривен предположил, что резистентность к инсулину была ключевым фактором, лежащим в основе группы метаболических нарушений, которые включали нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемию, высокие уровни триглицеридов, липопротеинов очень низкой и низкой плотности, низкие уровни липопротеинов высокой плотности и гипертонию. Также Джеральд Ривен ввел термин «синдром X» [Reaven, 1994], чтобы подчеркнуть неизвестные особенности этой группы расстройств.

Норман Каплан добавил центральное ожирение как ключевой фактор сердечно-сосудистых заболеваний и назвал этот кластер расстройств «смертельным квартетом», состоящим из висцерального ожирения, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и гипертонии [Kaplan, 1989].

Другие исследователи использовали термин «синдром инсулинорезистентности», чтобы подчеркнуть то, что, по их мнению, является первичным инициатором этих кардиометаболических нарушений.

Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века». Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития как СД 2 типа, так и АГ. МС ассоции-



руется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции ЛЖ, увеличении размеров полости ЛЖ, утолщении стенки сонной артерии. Причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. Одним из серьезных проявлений МС является неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит.

Практически все эти изменения являются обратимыми. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, склонны рассматривать его как предстadium атеросклероза и СД типа 2. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики нарушений гликемии, атеросклероза и его последствий.

Согласно глобальному исследованию ожирения в 195 странах, проведенному в 2015 году, 604 миллиона взрослых и 108 миллионов детей страдали ожирением. С 1980 года распространенность ожирения удвоилась в 73 странах и возросла в большинстве других. Еще большее беспокойство вызывало то, что темпы роста были еще выше при детском ожирении [Westergren et al., 2016]. Согласно этому исследованию, ожирение больше не является болезнью изобилия. Наибольший рост распространенности ожирения у молодых мужчин (25–29 лет) произошел в странах с низким социально-экономическим индексом. За последние три десятилетия распространенность заболевания возросла с 1,1 % в 1980 году до 3,85 % в 2015 году [Saklayen, 2018].

Ожирение и, в частности, чрезмерное распределение висцерального жира сопровождается несколькими изменениями на гормональном, воспалительном и эндотелиальном уровнях. Эти изменения вызывают стимуляцию нескольких других механизмов, которые способствуют развитию гипертонии и, с другой стороны, увеличивают сердечно-сосудистые заболевания.

Однако ожирение не всегда является синонимом МС. Существуют так называемые метаболически здоровые люди с ожирением (метаболически не осложненное ожирение), которые имеют высокий уровень чувствительности к инсулину и не имеют гипертонии, гиперлипидемии и других особенностей МС. Эпидемиологические исследования показывают, что метаболически здоровые люди с ожирением могут составлять значительный процент населения с ожирением [Saklayen, 2018].

Почти 70 % взрослых американцев имеют избыточный вес или страдают ожирением. Связь между увеличением массы тела и гипертонией хорошо известна.

Ожирение, гипертония из-за метаболических, эндокринных и системных гемодинамических изменений вызывает структурную сосудистую и сердечную адаптацию, которая вызывает концентрическую, эксцентрическую гипертрофию левого желудочка и электрофизиологические изменения, которые могут увеличивать риск застойной сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти в результате аритмий.

Жировая ткань вырабатывает большое количество провоспалительных цитокинов, которые могут быть ответственны за резистентность к инсулину, липолиз и печеночную продукцию протромботических факторов. Таким образом, хроническое воспалительное состояние, вызванное ожирением, через аномальную продукцию адипокинов приводит к эндотелиальной дисфункции и протромботическому состоянию.

Ожирение является одним из основных факторов воспаления и оксидантного стресса, которые являются основными причинами диабета и инсулинорезистентности. В частности, жировая ткань выделяет биоактивные молекулы, такие как воспалительный гормон ангиотензин II, образующийся в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) из ее предшественника ангиотензиногена. Накопленные данные свидетельствуют о том, что РААС может служить связью между ожирением и инсулинорезистентностью.

Дисрегуляция РААС при ожирении также происходит и в других тканях, включая те, которые участвуют в регуляции глюкозы и гомеостаза всего организма, а также чувствительности к инсулину, таких как мышцы, печень, поджелудочная железа и сердце.

Открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее патогенетическое понимание развития МС. Было показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, тесно связаны с МС и ССЗ. Лептин – это адипокин, который контролирует энергетический гомеостаз, опосредованный гипоталамусом, и, как известно, стимулирует иммунные клетки. Ожирение повышает уровень лептина, и более высокий уровень лептина напрямую коррелируется с повышенным сердечно-сосудистым риском. Адипонектин является противовоспалительным и антиатерогенным адипокином, и его действие противоположно действию лептина. Адипонектин обладает антиатерогенными свойствами и снижает как сосудистую реактивность, так и пролиферацию гладких мышц, а также улучшает стабильность атеросклеротических бляшек. Адипонектин считается защитным фактором от развития диабета, гипертонии и острого инфаркта миокарда. Увеличение массы жировой ткани коррелирует со снижением уровня адипонектина и повышением уровня лептина, что в конечном итоге повышает риск ССЗ [Бабенко и др., 2019].

Повышенные уровни ЛПНП, курение, повышенное артериальное давление и диабет 1 и 2 типа являются хорошо известными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия также могут приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям и прогнозировать их.

Многочисленные исследования, касающиеся как экспериментальных моделей на животных, так и эпидемиологических клинических данных, показывают, что мочевого кислоты в сыворотке крови может вызывать или, по крайней мере, усугублять гипертонию и заболевания почек [Ротарь и др., 2019].

Повышенный почечный кровоток в сочетании со сниженным сопротивлением почечных сосудов вызывает почечную гиперперфузию и гиперфльтрацию. Такие изменения приводят к гломеруломегалии, очаговому сегментарному гломерулосклерозу, тубуло-интерстициальному воспалению и фиброзу, который характерен для поражения почек у пациентов с ожирением и гипертонией [Чесникова и др., 2016].

Мочевая кислота индуцирует гипертензию с помощью различных механизмов, включая и последующий клеточный оксидантный стресс. Хотя высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови часто ассоциируется с метаболическим синдромом, гиперурикемия не входит в число диагностических критериев, которые были предложены на международном уровне для определения этого патологического состояния.

Однако прооксидантное действие гиперурикемии может индуцировать воспаление и эндотелиальную дисфункцию, снижая доступность NO, тем самым способствуя развитию гипертонии, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Согласно атласу диабета IDF [Ogurtsova et al., 2017], глобальная распространенность диабета составляет 8,8 % (415 млн) по состоянию на 2015 год и, как ожидается, увеличится до 10,4 % (642 млн) к 2040 году. Наибольшая распространенность диабета отмечена в североамериканском и Карибском регионах (11,5 %). Более половины всех людей с диабетом живут в Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана.

Распространенность заболевания все еще относительно низка в африканском регионе. Но в ближайшие 25 лет одни из самых высоких темпов роста диабета, как ожидается, будут наблюдаться в странах Африки к югу от Сахары и на Ближнем Востоке/в Северной Африке (141 и 104 % соответственно) [Saklayen, 2018].

Поскольку МС встречается примерно в три раза чаще, чем диабет, глобальная распространенность может быть оценена примерно в одну четверть мирового населения.

Другими словами, в настоящее время более миллиарда человек в мире страдают метаболическим синдромом.

Важную роль в развитии ожирения играет инсулинорезистентность. Инсулин является ключевым гормоном, который функционирует как регулятор клеточного метаболизма во многих тканях человеческого организма. Некоторые из основных метаболических эф-



фектов инсулина заключаются в стимулировании поглощения глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами, стимулировании синтеза гликогена в скелетных мышцах, подавлении выработки глюкозы печенью и ингибировании липолиза в адипоцитах [Ormazabal et al., 2018]. Инсулинорезистентность определяется как снижение тканевого ответа на стимуляцию инсулином, при этом инсулинорезистентность характеризуется дефектами поглощения и окисления глюкозы, снижением синтеза гликогена и, в меньшей степени, способностью подавлять окисление липидов.

Инсулинорезистентность может вызвать дисбаланс в метаболизме глюкозы, что приводит к хронической гипергликемии, которая, в свою очередь, вызывает окислительный стресс и вызывает воспалительную реакцию, приводящую к повреждению клеток. Инсулинорезистентность также может изменять системный липидный обмен, что затем приводит к развитию дислипидемии [Чернина и др., 2019]. Резистентность к инсулину вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, снижая выработку оксида азота эндотелиальными клетками и увеличивая высвобождение прокоагулянтных факторов, приводящих к агрегации тромбоцитов.

Более 30 лет назад исследователи наблюдали, что люди с высокой концентрацией инсулина в плазме и инсулинорезистентностью часто имели более высокое АД по сравнению с людьми с нормальным уровнем инсулина [Kaplan, 1989; Ferrannini et al., 1990; Reaven, 1994]. Например, было обнаружено, что, несмотря на схожий индекс массы тела (ИМТ) и подкожный жир, люди с ожирением, чувствительные к инсулину, демонстрировали более низкие систолическое и диастолическое АД, более высокие уровни ЛПВП и более низкие триглицериды, чем их инсулинорезистентные люди с ожирением. Однако у людей с ожирением, чувствительных к инсулину, также было меньше висцерального жира по сравнению с инсулинорезистентными людьми с ожирением [Chen et al, 2015]. Многие люди с гипертонией и нормальным ИМТ могут иметь висцеральное ожирение, которое может способствовать повышению АД, а также резистентности к инсулину. Поэтому, несмотря на то, что в нескольких популяционных исследованиях сообщалось о связи между концентрацией инсулина в плазме, инсулинорезистентностью, АД и риском развития гипертонии, ожирение (особенно когда оно связано с избыточным висцеральным жиром) часто является ведущим фактором.

Клинические исследования показали, что около 50 % пациентов с гипертонической болезнью имеют сопутствующую гиперинсулинемию или гипергликемию, в то время как не менее 80 % пациентов с диабетом 2 типа имеют сопутствующую гипертензию.

Атеросклероз и метаболические нарушения, связанные с резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, – все это имеет связь с основными воспалительными процессами. С-реактивный белок, маркер воспаления, оказался сильным независимым предиктором сосудистых событий. Он увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний при всех уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности и шкале риска по шкале Фрамингема, а также усугубляет тяжесть течения метаболического синдрома. Разработка простого, стабильного, неинвазивного теста для измерения высокочувствительного СРБ предоставила клинический инструмент, который может сыграть важную роль в идентификации и оценке людей, у которых может развиваться сердечно-сосудистое или метаболическое заболевание.

Общенациональные данные США показали, что пациенты с метаболическим синдромом имели значительно повышенный уровень СРБ в плазме крови по сравнению с пациентами без метаболического синдрома. А также другие многочисленные зарубежные исследования в настоящее время подтвердили, что уровень СРБ в плазме крови повышен у пациентов с метаболическим синдромом.

Связь между функцией эндотелия и метаболизмом инсулина очень важна. Это связано с тем, что связь между инсулинорезистентностью и нарушениями эндотелиальной передачи сигналов способствует воспалению, нарушая баланс между эндотелиальными

вазодилататорными и вазоконстрикторными механизмами и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [Осипова и др., 2016]. Исследование, проведенное у пациентов без диабета с подозрением на дефекты миокарда, показало, что инсулинорезистентность, измеренная с помощью HOMA-IR, сильно коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и прогностической ценностью [Westergren et al., 2016].

Метаанализ 2012 года 65 исследований, в которых участвовало 516 325 участников, показал, что инсулинорезистентность, оцениваемая с помощью индекса HOMA, является хорошим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [Gast et al., 2012].

Целостность функционального эндотелия – фундаментальный элемент здоровья сосудов. NO считается наиболее мощным эндогенным вазодилататором в организме, а снижение биодоступности NO является признаком эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, которые также вызваны резистентностью к инсулину [Ormazabal et al., 2018].

Повышенный риск ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа известен уже много лет [Dinesh Shah et al., 2015]. Пациенты с диабетом имеют повышенную заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых изменений, что снижает их ожидаемую продолжительность жизни примерно на 5–15 лет. Кроме того, было показано, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом 2 типа в 2–8 раз выше, чем у лиц без диабета, и это заболевание является причиной большинства смертей.

Чтобы подтвердить последнее, эпидемиологические и патофизиологические исследования показывают, что гипергликемия может быть в значительной степени причиной ССЗ. Сообщается, что глюкоза в крови является независимым предиктором атеросклероза, а уровень глюкозы в крови более 5 ммоль/л (90 мг/дл) может привести к атеросклерозу сонной артерии [Cicccone et al., 2016]. Данные долгосрочного наблюдения за пациентами с диабетом 1 и 2 типа позволяют предположить, что гипергликемия является фактором риска заболеваний, связанных с диабетом, и сердечно-сосудистых заболеваний, более того, увеличение на 1 единицу общего гликозилированного гемоглобина или HbA1C может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний на 18 %. Даже при отсутствии явного диабета нарушение гомеостаза глюкозы может влиять на автономную функцию сердца, что приводит к высокому риску сердечных заболеваний [Meyer et al., 2016].

Пагубное влияние гипергликемии на кардиомиоциты можно объяснить феноменом, называемым гипергликемической памятью, который известен как длительное сохранение гипергликемического стресса даже после нормализации уровня глюкозы в крови [Белосова и др., 2019].

Колебания уровня глюкозы и гипергликемия вызывают воспалительные реакции через митохондриальную дисфункцию и стресс эндоплазматического ретикулума [Белосова и др., 2017].

Гипергликемия также может увеличивать экспрессию провоспалительных и прокоагулянтных факторов, способствуя адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам.

Он также вызывает апоптоз и нарушает высвобождение NO, что приводит к дисфункции эндотелия. По этой причине воспаление приводит к инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, что еще больше усугубляет гипергликемию, которая способствует сохранению этого нарушения.

В связи с вышеизложенным, остро возникает проблема борьбы с инсулинорезистентностью. Так, препаратом первой линии является Метформин, пероральное противодиабетическое средство, который назначают данной группе пациентов.

Постоянно ведутся новые исследования по влиянию Метформина на разные органы и системы. Недавно были получены новые данные, которые свидетельствуют о том, что Метформин снижает накопление триглицеридов в гепатоцитах при НАЖБП и предотвращает онкогенез печени. Интересно, что исследования также показали, что Метформин



уменьшает объем висцерального жира, подавляет ремоделирование внеклеточного матрикса белой жировой ткани и подавляет воспаление, вызванное ожирением [Zhou et al., 2018].

По данным зарубежных исследований показано, что Метформин ингибирует вызванный АТII оксидантный стресс и сосудистую дисфункцию. Такие доказательства были получены в данных *in vivo*, при которых у мышей с гипертензией, получавших метформин, наблюдалось снижение артериального давления и улучшение функции сосудистой реактивности. Эти результаты позволяют предположить, что Метформин является важным лекарством, которое играет решающую роль в купировании сосудистых осложнений при гипертензии [Chen et al., 2019].

Хорошо известно, что артериальная гипертензия связана с дисфункцией эндотелия сосудов. Интересно, что лечение Метформином значительно снижает САД. Эти данные согласуются с двумя исследованиями с крысами, получавшими Метформин, которые показали значительное снижение САД [Hamidi Shishavan et al., 2017]. Другое метааналитическое исследование показало, что Метформин может эффективно снижать САД у пациентов без диабета [Zhou et al., 2017]. Результаты продемонстрировали осуществимость и преимущества Метформина помимо его гликемических свойств на моделях мышей без диабета.

Клинические исследования влияния Метформина на артериальное давление (АД) показали результаты от снижения АД до неизменных цифр давления. Сообщалось также, что Метформин снижает АД у крыс со спонтанной гипертензией. Положительный эффект Метформина на АД у недиабетических гипертоников до конца еще неясен. Таким образом, молекулярные механизмы, которые определяют влияние Метформина на реакцию кровеносных сосудов в отношении снижения артериального давления, остаются не охарактеризованными.

Выводы

Метаболический синдром и ожирение – главный фактор риска множественных хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания. Было предложено множество гипотез, объясняющих, как избыточное ожирение увеличивает активность СНС, нечеткую функцию почек и повышает АД. Одна из гипотез, получившая распространение более 30 лет назад, заключается в том, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются основными причинами гипертензии у людей с ожирением и метаболическим синдромом. Эта гипотеза в основном подтверждается эпидемиологическими исследованиями, показывающими положительную корреляцию между концентрацией инсулина в плазме, инсулинорезистентностью и АД, а также исследованиями на грызунах.

Ожирение является одной из основных причин терапевтических неудач, и ряд исследований продемонстрировали, что тучным пациентам требуется больше антигипертензивных препаратов, чем худым гипертоникам того же пола и возраста.

Инсулин, по сути, обеспечивает комплексный набор сигналов, позволяющих найти баланс между потребностью в питательных веществах и их доступностью. Нарушение питания способствует гиперлипидемии и инсулинорезистентности, вызывая гипергликемию. Это состояние изменяет клеточный метаболизм и внутриклеточную передачу сигналов, что негативно влияет на клетки.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются основными участниками и других нарушений, возникающих при метаболическом синдроме (например, дислипидемии), и могут повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также инициирование гипертензии при ожирении и метаболическом синдроме.

Гиперинсулинемия однозначно способствует прогрессирующему повреждению сосудов и почек, которое в долгосрочной перспективе может усугубить гипертензию и привести к дальнейшему повреждению всех органов и систем. Точные механизмы, с помощью которых

метаболический синдром способствует гипертонии и прогрессирующему поражению органа-мишени, полностью не изучены и остаются важной областью для исследований.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять точный механизм между резистентностью к инсулину и ее прогрессированием до развития гипертонии, с упором на разработку новых комбинаций лекарственных препаратов, так как методы лечения, направленные на снижение инсулинорезистентности, могут способствовать уменьшению сердечно-сосудистых заболеваний.

Активация различных проатерогенных путей при МС достигает кульминации в конечном общем пути воспаления, который в конечном итоге приводит к клиническим проявлениям МС. Системный оксидантный стресс, вызванный ожирением и инсулинорезистентностью, приводит к повышенной активации нисходящих сигнальных каскадов, которые вызывают атерогенез и фиброз тканей.

Патогенетические механизмы МС сложны и до конца не выяснены. Вопрос о том, представляют ли отдельные компоненты МС самостоятельные патологии или являются проявления общего механизма, все еще остается дискуссионным.

Список литературы

1. Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И., Деревницкий И.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. 2019. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. Артериальная гипертензия. 25 (6): 639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652.
2. Белоусова О.Н., Королева М.В., Ильницкий А.Н., Кудашкина Е.В., Коршун Е.И., Шарова А.А., Куксова Т.В. 2019. Комплексная когнитивная реабилитация пожилых пациентов с метаболическим синдромом. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 4: 151–167.
3. Белоусова О.Н., Сатардинова Э.Е., Шамараева И.В., Паранович А.А., Гурко Г.И. 2017. Плейотропные эффекты метаболической терапии. Современные проблемы науки и образования: электрон. науч. журн. 6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27061>.
4. Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д. 2016. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечная недостаточность. 17 - 5 (98): 357–364.
5. Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Хромова Н.В., Алиева А.С., Васильева Е.Ю., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Баранова Е.И., Черепанова Н.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Басырова И.Р., Лопина Е.А., Душина А.Г., Солнцев В.Н., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В. 2019. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 25 (5): 467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477.
6. Чернина В.Ю., Морозов С.П., Низовцова Л.А., Блохин И.А., Ситдииков Д.И., Гомболевский В.А. 2019. Роль количественной оценки висцеральной жировой ткани сердца как предиктора развития сердечно-сосудистых событий. Вестник рентгенологии и радиологии. 100 (6): 387–94.
7. Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. 2016. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 22 (5): 432–440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
8. Chen C., Kassan A., Castañeda D., Gabani M., Choi S.K., Kassan M. 2019. Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway. Hypertens. Res. 42 (7): 960-969. doi: 10.1038/s41440-019-0212-z. Epub Jan 21. PMID: 30664704; PMCID: PMC6571038.
9. Chen D.L., Liess C., Poljak A., Xu A., Zhang J., Thoma C., Trenell M., Milner B., Jenkins A.B., Chisholm D.J., Samocha-Bonet D., Greenfield J.R. 2015. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 100: 4082–4091.
10. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Donvito I., Carbonara S., De Pergola G. 2016. A glycemic threshold of 90 mg/dl promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets. 16 (4): 288–295. doi: 10.2174/1871530317666161205124955.



11. Da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. 2020. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can. J. Cardiol.* 36 (5): 671–682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32389340; PMCID: PMC7219403.
12. Dai S., Huang B., Zou Y., Liu Y. 2019. Associations of dipping and non-dipping hypertension with cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia *Arch. Med. Sci.*, 15: 337–342.
13. Dinesh Shah A., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M., Gale C.P., Deanfield J., Smeeth L., Timmis A., Hemingway H. 2015. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet.* 385 (1): 86. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60401-9.
14. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. 1990. Essential hypertension: an insulin-resistant state *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15 (5): 18–25.
15. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M. 2012. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE.* 7 (12): 52036. doi: 10.1371/journal.pone.0052036.
16. Hamidi Shishavan M., Henning R.H., van Buiten A., Goris M., Deelman L.E., Buikema H. 2017. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control: comparison to vildagliptin. *Sci Rep.* 7: 10975.
17. Kaplan N.M. 1989. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension *Arch. Intern. Med.*, 149: 1514–1520.
18. Meyer M.L., Gotman N.M., Soliman E.Z., Whitsel E.A., Arens R., Cai J., Daviglius M.L., Denes P., Gonzalez H.M., Moreiras J. 2016. Association of glucose homeostasis measures with heart rate variability among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) *Cardiovasc Diabetol.* 15: 45. doi: 10.1186/s12933-016-0364-y.
19. Neeland I.J., Poirier P., Despres J.P. 2018. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management *Circulation*, 137: 1391–1406.
20. Ogurtsova K., Fernandes J.D., Huang Y. 2017. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice.* 128: 40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
21. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 31; 17 (1): 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.
22. Reaven G.M. 1994. Syndrome X: 6 years later. *J. Intern. Med. Suppl.*, 736: 13–22.
23. Saklayen M.G. 2018. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 20 (2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
24. Singer P. 1977. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Gesamte. Inn. Med.*, 32: 129–133.
25. Westergren H.U., Svedlund S., Momo R.A., Blomster J.I., Wahlander K., Rehnstrom E., Greasley P.J., Fritsche-Danielson R., Oscarsson J., Gan L.M. 2016. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *Cardiovasc. Diabetol.* 15: 36. doi: 10.1186/s12933-016-0353-1.
26. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. 2018. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863. PMID: 30241400; PMCID: PMC6213209.
27. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 35: 18–26.

References

1. Babenko A.Ju., Matveev G.A., Alekseenko T.I., Derevickij I.V., Kokina M.A., Shljahto E.V. 2019. Vzaimosvjazi komponentov metabolicheskogo sindroma s urovnem gormonov, vovlechennyh v reguljaciju metabolizma zhirovoj tkani [The relationship of the components of the metabolic syndrome with the level of hormones involved in the regulation of the metabolism of adipose tissue]. *Arterial'naja gipertenzija.* 25 (6): 639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652 (in Russian).
2. Belousova O.N., Koroleva M.V., Il'nickij A.N., Kudashkina E.V., Korshun E.I., Sharova A.A., Kuksova T.V. 2019. Kompleksnaja kognitivnaja rehabilitacija pozhilyh pacientov s metabolicheskimi sindromom [Complex cognitive rehabilitation elderly patients with metabolic syndrome]. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki.* 4: 151–167 (in Russian).

3. Belousova O.N., Satardinova Je.E., Shamaraeva I.V., Paranovich A.A., Gurko G.I. 2017. Pleiotropnye jeffekty metabolicheskoy terapii [Pleiotropic effects of metabolic therapy. Modern problems of science and education: electron]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: jelektron. nauch. zhurn.* 6. Rezhim dostupa: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27061> (in Russian).
4. Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D. 2016. Patomorfologicheskie mehanizmy reguljacii obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju na fone ishemicheskoy bolezni serdca [Pathomorphological mechanisms of regulation of the formation of myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease]. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 17 - 5 (98): 357–364 (in Russian).
5. Rotar' O.P., Kolesova E.P., Moguchaja E.V., Bojarinova M.A., Hromova N.V., Alieva A.S., Vasil'eva E.Ju., Beljaeva O.D., Bazhenova E.A., Baranova E.I., Cherepanova N.A., Dupljakov D.V., Libis R.A., Basyrova I.R., Lopina E.A., Dushina A.G., Solncev V.N., Kostareva A.A., Konradi A.O., Shljahto E.V. 2019. Geneticheskie markery metabolicheskogo sindroma v rossijskoj populjacii [Genetic markers of metabolic syndrome in the Russian population] (po materialam issledovanija JeSSE-RF). *Arterial'naja gipertenzija*. 25 (5): 467–477. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477 (in Russian).
6. Chernina V.Ju., Morozov S.P., Nizovcova L.A., Blohin I.A., Sitdikov D.I., Gombolevskij V.A. 2019. Rol' kolichestvennoj ocenki visceral'noj zhirovoj tkani serdca kak prediktora razvitija serdechno-sosudistyh sobytij [The role of quantitative assessment of the visceral adipose tissue of the heart as a predictor of the development of cardiovascular events. *Bulletin of radiology and radiology*]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 100 (6): 387–94 (in Russian).
7. Chesnikova A.I., Batjushin M.M., Terent'ev V.P. 2016. Arterial'naja gipertenzija i komorbidnost': sovremennoe sostojanie problem [Arterial hypertension and comorbidity: current state of the problem]. *Arterial'naja gipertenzija*. 22 (5): 432–440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440 (in Russian).
8. Chen C., Kassan A., Castañeda D., Gabani M., Choi S.K., Kassan M. 2019. Metformin prevents vascular damage in hypertension through the AMPK/ER stress pathway. *Hypertens. Res.* 42 (7): 960-969. doi: 10.1038/s41440-019-0212-z. Epub Jan 21. PMID: 30664704; PMCID: PMC6571038.
9. Chen D.L., Liess C., Poljak A., Xu A., Zhang J., Thoma C., Trenell M., Milner B., Jenkins A.B., Chisholm D.J., Samocha-Bonet D., Greenfield J.R. 2015. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100: 4082–4091.
10. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M., Donvito I., Carbonara S., De Pergola G. 2016. A glycemic threshold of 90 mg/dl promotes early signs of atherosclerosis in apparently healthy overweight/obese subjects. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets*. 16 (4): 288–295. doi: 10.2174/1871530317666161205124955.
11. Da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. 2020. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can. J. Cardiol.* 36 (5): 671–682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32389340; PMCID: PMC7219403.
12. Dai S., Huang B., Zou Y., Liu Y. 2019. Associations of dipping and non-dipping hypertension with cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia *Arch. Med. Sci.*, 15: 337–342.
13. Dinesh Shah A., Langenberg C., Rapsomaniki E., Denaxas S., Pujades-Rodriguez M., Gale C.P., Deanfield J., Smeeth L., Timmis A., Hemingway H. 2015. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet*. 385 (1): 86. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60401-9.
14. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. 1990. Essential hypertension: an insulin-resistant state *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 15 (5): 18–25.
15. Gast K.B., Tjeerdema N., Stijnen T., Smit J.W., Dekkers O.M. 2012. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE*. 7 (12): 52036. doi: 10.1371/journal.pone.0052036.
16. Hamidi Shishavan M., Henning R.H., van Buiten A., Goris M., Deelman L.E., Buikema H. 2017. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control: comparison to vildagliptin. *Sci Rep*. 7: 10975.
17. Kaplan N.M. 1989. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension *Arch. Intern. Med.*, 149: 1514–1520.
18. Meyer M.L., Gotman N.M., Soliman E.Z., Whitsel E.A., Arens R., Cai J., Daviglius M.L., Denes P., Gonzalez H.M., Moreiras J. 2016. Association of glucose homeostasis measures with heart rate



variability among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) *Cardiovasc Diabetol.* 15: 45. doi: 10.1186/s12933-016-0364-y.

19. Neeland I.J., Poirier P., Despres J.P. 2018. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management *Circulation*, 137: 1391–1406.

20. Ogurtsova K., Fernandes J.D., Huang Y. 2017. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice.* 128: 40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.

21. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C., Zuñiga F.A. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 31; 17 (1): 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4. PMID: 30170598; PMCID: PMC6119242.

22. Reaven G.M. 1994. Syndrome X: 6 years later. *J. Intern. Med. Suppl.*, 736: 13–22.

23. Saklayen M.G. 2018. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 20 (2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.

24. Singer P. 1977. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Gesamte. Inn. Med.*, 32: 129–133.

25. Westergren H.U., Svedlund S., Momo R.A., Blomster J.I., Wahlander K., Rehnstrom E., Greasley P.J., Fritsche-Danielson R., Oscarsson J., Gan L.M. 2016. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *Cardiovasc. Diabetol.* 15: 36. doi: 10.1186/s12933-016-0353-1.

26. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. 2018. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863. PMID: 30241400; PMCID: PMC6213209.

27. Zhou L., Liu H., Wen X., Peng Y., Tian Y., Zhao L. 2017. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 35: 18–26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чупаха Марина Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии терапии медицинского института НИУ «БелГУ», врач общей практики Поликлиники терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Белоусова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института НИУ «БелГУ», главный врач поликлиники терапии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Кочина Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, г. Курск, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Chupakha, postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, General Practitioner, Polyclinic, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Oksana N. Belousova, doctor of Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Chief Physician of the Polyclinic, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Ekaterina A. Kochinova, candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

УДК 616-06

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-509-521

Клинический случай длительной дифференциальной диагностики диссеминированного процесса в легких как проявление смешанного заболевания соединительной ткани

Э.Н. Соловьева¹, Т.Ю. Калюта¹, О.А. Кажекин¹,
Н.А. Глухова^{1,2}, Г.В. Рыжова², Л.Ф. Володько¹

¹ Частное учреждение образовательная организация «Медицинский университет «Реавиз» в г. Саратов, Россия, г. Саратов, 410012, ул. Верхний Рынок, 10;

² Санаторий «Октябрьское Ущелье»,
Россия, г. Саратов, 410071, Октябрьское ущелье, 7д, строение 3
E-mail: tatianakaluta@yandex.ru

Аннотация. Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) – частые причины появления диссеминированного мелкоочагового поражения лёгких. Сложность диагностики СЗСТ заключается в том, что много симптомов и синдромов, встречающихся при СЗСТ, могут относиться и к заболеваниям другой различной этиологии. Выявить патогномичный синдром при СЗСТ часто не удается, как и установить точный диагноз по прошествии длительного времени. Это затрудняет подбор эффективного лечения, невозможно прогнозировать течение и развитие болезни. Иногда, в силу перекрёста симптомов, диагноз звучит как «СЗСТ» (смешанные заболевания соединительной ткани) – редкое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сочетанием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита. В данной публикации представлен клинический случай длительного течения смешанного СЗСТ у пациентки, которая на протяжении более 10 лет наблюдалась в различных стационарах и амбулаторно, при этом проводилась обширная дифференциальная диагностика с инфекционными процессами, другими СЗСТ, включая ревматизм.

Ключевые слова: системные болезни соединительной ткани, смешанная болезнь соединительной ткани, диссеминация в легких.

Для цитирования: Соловьева Э.Н., Калюта Т.Ю., Кажекин О.А., Глухова Н.А., Рыжова Г.В., Володько Л.Ф. 2020. Клинический случай длительной дифференциальной диагностики диссеминированного процесса в легких как проявление смешанного заболевания соединительной ткани. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 509–521. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-509-521.

A clinical case of long-term differential diagnosis of a disseminated process in the lungs as a manifestation of mixed connective tissue disease

Elina N. Solovyova¹, Tatyana Yu. Kalyuta¹, Oleg A. Kazhekin¹,
Nadezhda A. Glukhova^{1,2}, Galina V. Ryzhova², Lyudmila F. Volodko¹

¹ Private institution educational organization «Medical University «Reaviz» in Saratov, 10 Verkhny Rynok St., 410012, Saratov, Russia;

² Health resort «Oktyabr'skoe Ushchel'e»,
building 3, 7 D Oktyabr'skoe Ushchel'e, 410071, Saratov, Russia
E-mail: tatianakaluta@yandex.ru



Abstract. Connective tissue diseases (CTD) are common causes of disseminated small – focal lung damage. The complexity of diagnostic approach in such cases occur due to intolerance of many symptoms and syndromes, that can also relate to diseases of other different etiologies. It is often not possible to identify the pathognomonic syndrome in CTD, as well as to establish an accurate diagnosis after a long time. This complicates the selection of effective treatment and, accordingly, the inability to predict the course and development of the disease. Sometimes, due to the intersection of symptoms, the diagnosis sounds like «MCTD» (mixed connective tissue diseases) – a rare systemic connective tissue disease, characterized by a combination of individual signs of systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, polymyositis. This publication presents a clinical case of a long-term course of mixed MCTD in a patient who has been observed for more than 10 years in different hospitals, and by outpatient observation, and within this years differential diagnosis with other CTD and infectious diseases was held, including rheumatic fever.

Keywords: systemic connective tissue disease, mixed connective tissue disease, lung dissemination.

For citation: Solovyeva E.N., Kalyuta T.Y., Kazhekin O.A., Glukhova N.A., Rizhova G.V., Volodko L.F. 2020. A clinical case of long-term differential diagnosis of a disseminated process in the lungs as a manifestation of mixed connective tissue disease. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 509–521 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-509-521.

Введение

Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) – гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Частота обнаружения ДЗЛ составляет около 67,2–80,9 на 100 тысяч населения и достигает от 3 до 20 % от всех заболеваний легких [Шмелев, 2001]. Основные проявления ДЗЛ – одышка, кашель, кровохаркание, признаки вовлечения плевры и внелегочные симптомы. Наиболее часто диффузное поражение лёгких отмечается при системных заболеваниях соединительной ткани, хроническом течении боррелиоза, лекарственных поражениях легких, асбестозе и таких редких патологиях, как гистиоцитоз Х и лейомиоматоз. Комплексная оценка клинической картины, распространённость поражения легких, преимущественная локализация поражений, изменчивость их, в том числе под влиянием терапии, а также сочетание с другими, в том числе и внелегочными симптомами, во многом определяют постановку диагноза. Самыми частыми причинами появления диссеминированного мелкоочагового поражения лёгких являются туберкулёз и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Встречаемость СЗСТ составляет в среднем 1,9–3,8 на 100 тыс. населения [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Сложность диагностики СЗСТ заключается в том, что много симптомов и синдромов, встречающихся при СЗСТ, могут относиться и к заболеваниям другой различной этиологии [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Выявить патогномичный синдром при СЗСТ не удастся [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Установить точный диагноз по прошествии длительного времени иногда тоже не удаётся [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Это затрудняет подбор эффективного лечения и, соответственно, невозможно прогнозировать течение и развитие болезни [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. В случаях, когда у пациента отмечаются клинические признаки, типичные для различных СЗСТ (волчанки, склеродермии, РА, дерматомиозита), симптомокомплекс оформляется в нозологию, которая по последней классификации (МКБ10) носит название «смешанное заболевание соединительной ткани» («СЗСТ»). Встречается оно реже, чем другие системные заболевания соединительной ткани, и пациентам обычно длительное время конкретный диагноз не ставится, либо происходит смена диагнозов в процессе дифференциально-диагностического поиска [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Наиболее частым клиническим проявлениям СЗСТ относят феномен Рейно, отек кистей, мышечную слабость, артралгии и/или артриты, гипотонию пищевода [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Обычно прогресси-

рование поражений органов при СЗСТ развивается медленно и развитие тяжёлых повреждений в течение длительного времени не происходит, однако имеются случаи быстрого развития поражения легких, нефропатий, сердца и нервной системы, как центральной, так и периферической [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Основным параметром неблагоприятного прогноза при СЗСТ является развитие легочной артериальной гипертензии [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Различные группы учёных разработали различные подходы к применению диагностических критериев для постановки диагноза СЗСТ, и на настоящий момент предпочтительных и общепринятых критериев нет, а отсутствие патогномоничных проявлений дополнительно затрудняет постановку окончательного диагноза [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Кроме того, не существует общепринятых рекомендаций по лечению СМЗСТ [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Многие пациенты, которым в последующем ставится диагноз СЗСТ, изначально имеют рабочий диагноз «недифференцированное заболевание соединительной ткани» [Справочник MSD, 2018]. Как правило, диагноз ставится при разворачивании клинической картины со временем, прогрессировании органических поражений [Справочник MSD, 2018]. Типичен дебют СЗСТ с появления отёка кистей [Справочник MSD, 2018]. Аналогичные поражения часто встречаются при волчанке или дерматомиозите [Справочник MSD, 2018]. Поражения кожи и подкожной клетчатки могут проявляться как диффузный системный склероз, а при тромботических осложнениях кожного васкулита может формироваться ишемический некроз, появления некротических язв кончиков пальцев [Справочник MSD, 2018]. Проявления артрита типичны для 75 % пациентов, при этом характерно его доброкачественное течение и отсутствие формирования деформаций, при этом практически у всех отмечаются полиартралгии [Справочник MSD, 2018]. Поражение лёгких типично для СЗСТ – оно отмечается у 75 % больных [Справочник MSD, 2018]. Среди них преобладают интерстициальные поражения, а основной причиной смерти является легочная гипертензия [Справочник MSD, 2018].

Поскольку клинические случаи смешанных заболеваний соединительной ткани, при которых наблюдается диссеминированное поражение лёгких, относительно редки, сбор серии случаев затруднён, и особое значение приобретают описания отдельных клинических наблюдений. В данной статье авторами представлен случай многолетнего течения у пациентки патологического процесса, лидирующим клиническим синдромом при котором был диссеминированный процесс в лёгких в рамках смешанного заболевания соединительной ткани. Показательно, что на протяжении многолетнего наблюдения данной пациентки в профильных ревматологических стационарах диагноз оставался неуточнённым.

Описание клинического случая

Данный клинический случай представляет собой ретроспективную оценку течения патологического процесса, который на момент обращения к врачам – авторам статьи трактовался как смешанное заболевание соединительной ткани. За 10-летний период ретроспективной оценки течения заболевания и анализа данных выписок у пациентки диагноз смешанного заболевания соединительной ткани несколько раз фигурировал, однако он периодически «снимался», менялся на диагноз «ревматической лихорадки».

Пациентка К. обратилась на консультацию к терапевту в возрасте 57 лет, на одиннадцатый год наличия патологического процесса, со следующими жалобами:

1. Одышка при минимальной нагрузке и в положении лёжа с низким изголовьем (спит с приподнятым изголовьем).
2. Слабость, потливость, сердцебиение при незначительной нагрузке.
3. Сухой кашель по утрам, при смене положения тела, также – при нагрузке.
4. Повышение температуры, периодами по 3–7 дней, с максимумом до 38,5 °С (очевидно, не связанной с вирусной инфекцией), с «хвостом» гипертермии по 2–3 дня на



уровне 37,2–36,9 °С, с положительным эффектом от применения антибактериальных препаратов коротким курсом (Цефалоспорины ранее назначались врачом в поликлинике).

5. «Ломящие» боли в мышцах рук, ног, во всём теле.

6. Ощущения скованности суставов по утрам.

7. Частые головные боли (диффузные, по всей голове, проходящие от приема анальгетиков).

8. Эпизоды высыпаний по типу кольцевидной эритемы на животе, конечностях, продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, проходящие самостоятельно.

9. Эпизоды плотного отёка лица, подбородка, разрешающиеся в течение суток.

10. Мягкие уплотнения под кожей на конечностях диаметром около 5 см, персистирующие по несколько дней – недель, проходящие незаметно самостоятельно.

11. Узловые образования под кожей на конечностях и лице, диаметром около 3 см, безболезненные, появляющиеся спонтанно, как правило, на фоне периодов лихорадки, и разрешающиеся в течение нескольких часов.

12. Долгое персистирование экхимозов, до 2–3 месяцев.

13. Высыпания на коже по типу крапивницы, появляющиеся, как правило, в периоды лихорадочной реакции и проходящие самостоятельно.

14. Изменения кожи ладоней с небольшой атрофией кончиков пальцев и изменение ногтевых пластин по типу «крысиных укусов».

15. Эпизоды алопеции, продолжавшиеся по несколько месяцев в дебюте заболевания. На момент обращения в 2019 году волосяной покров на голове нормальный, короткая стрижка.

Анамнез заболевания прослеживается с лета 2008 года, когда впервые в жизни отмечала, на фоне лихорадки фебрильного уровня, появление кольцевидной эритемы на коже туловища, слабости, потливости, головных болей, сухого кашля.

Состояние трактовалось как острое респираторное заболевание, бронхит, и пациентке в поликлинике были назначены антибиотики. На фоне терапии состояние улучшилось, и до лета 2012 года пациентка отмечала только сохранившуюся с 2008 года одышку при нагрузках. При повторном эпизоде гипертермии, сопровождавшемся кашлем, потливостью и слабостью, возникшем в августе 2012 года, пациентка снова обратилась в поликлинику по месту жительства, где при обследовании эхокардиографии выявлен порок сердца в виде двустворчатого аортального клапана с формированием аортального стеноза и недостаточности, умеренно выраженных, а также легочной гипертензии (умеренно выраженной).

В поликлинике по месту жительства пациентке была назначена антибактериальная терапия, на фоне которой постепенно отмечалось клиническое улучшение, с нормализацией температуры, уменьшением одышки.

Впервые пациентка была направлена на обследование в условиях стационара в феврале 2013 года. Тогда было выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу с преобладанием рестрикции значительной степени (обструкция умеренной степени, проба с бронхолитиком положительная). При рентгенологическом обследовании легких – признаки нарушения кровообращения в малом круге, без очаговой патологии.

В июне 2013 года был поставлен диагноз «бронхиальная астма» (впоследствии был снят), и проводились скарификационные пробы с аллергенами, давшие отрицательный результат. Уровень общего иммуноглобулина Е составил более 700 Ед. В связи с появлением в этот период алопеции пациентка в январе 2014 была впервые осмотрена ревматологом, который предположил диагноз недифференцированного коллагеноза. При этом госпитализация в ревматологическое отделение многопрофильной больницы закончилась в январе 2014 года выпиской с диагнозом «генерализованный остеоартроз», системное за-

болевание соединительной ткани в выписке не фигурировало. К сожалению, отсутствие рекомендаций по дополнительному обследованию, наблюдению и лечению в выписке привело к тому, что пациентка на протяжении 1,5 лет не только не получала терапии, но и не была поставлена на учёт.

В августе 2014 года она повторно была с ухудшением состояния (температурная реакция, усугубление одышки при нагрузке) госпитализирована в ревматологическое отделение. Тогда же впервые при рентгенологическом обследовании выявлено диссеминированное поражение легких неуточненной этиологии. Выписана пациентка была с рекомендациями наблюдения у ревматолога, терапии после выписки не получала.

Повторное ухудшение (кашель, температурная реакция, афтозный стоматит, диссеминированный процесс в легких с увеличением очагов в диаметре и количестве) наступило зимой 2015 года, в связи с чем пациентка проходила обследование в одном из ревматологических отделений г. Москвы. Проведенное обследование и последовавшие за ним консилиумы врачей-ревматологов, инфекционистов, фтизиатров не подтвердили туберкулез или саркоидоз, инфекционисты отвергли наличие инфекционной патологии, однако впервые было высказано предположение о возможном наличии у пациентки ревматизма.

К 2015 году у пациентки присутствовали следующие патологические находки, которые могли трактоваться как проявления ревматического процесса: лихорадка, признаки перенесенного кардита (аортальный стеноз), артриты суставов кистей рук, кожный васкулит, стоматит, бронхиальная обструкция, диссеминированное поражение легких и выявлялась СОЭ до 20 мм/час, эозинофилы – 6 %, С-реактивный белок на уровне до 29,4 единиц (ревматоидный фактор (РФ) – отрицательный, антинуклеарные антитела (АНЦА) – отрицательный). При стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) верхних конечностей были выявлены признаки начальной аксонопатии моторных волокон срединного нерва. С мая 2016 года во время госпитализации в ревматологическое отделение начата терапия глюкокортикоидами (ГКС) в дозе 60 мг в сутки и иммардом (200 мг на ночь), терапия проводилась 2 месяца, далее доза ГКС была увеличена до 180 мг в сутки, а иммард отменен. Отмечалось снижение уровня артралгий, постепенное улучшение, на фоне чего пациентка прекратила визиты к врачам и постепенно самостоятельно отменила глюкокортикоиды. В августе 2016 года у пациентки отмечался эпизод активации патологического процесса, с гипертермией до 39° С, плотным отеком лица и шеи, нарастанием онемения в области дистальных отделов верхних конечностей и кардиалгиями.

В этот период в стационаре ей были назначены глюкокортикоиды и иммард (дозу уточнить нельзя), на протяжении полугода пациентка принимала эти препараты, а с января 2017 начала постепенное снижение дозы ГКС до 8 мг в сутки метипреда, продолжала принимать 200 мг иммарда до сентября 2017 года. С октября 2017 года ревматолог, под наблюдением которого находилась пациентка по месту жительства, отменил терапию иммардом и рекомендовал постепенное снижение преднизолона. Стоит отметить, что на протяжении вышеописанного периода болезни пациентка получала терапию только короткими курсами, и терапия проводилась ей в основном в стационаре, и какое-то время – после выписки. Систематического лечения и наблюдения она не получала. На фоне снижения дозы преднизолона и его отмены у пациентки с 2017 года не было выраженных обострений процесса, однако наблюдалось прогрессивное нарастание выраженности одышки. До 2017 года ввиду доминирования в клинической картине диссеминированного процесса в легких периодически вставал вопрос дифференциальной диагностики с саркоидозом, туберкулезом, инфекционными процессами. Однако каждый раз врачи-специалисты отвергали эти предположения. При обследовании в амбулаторных условиях в 2019 году было выявлено нарастающее поражение клапанов, и в апреле 2019 года пациентке была проведена замена аортального клапана на искусственный (трансапикальная имплантация аортального клапана).



Приводим данные лабораторного и инструментального обследования пациентки в динамике:

В общем анализе крови, взятым за период 2012 по 2020 год, доступно 18 результатов, из них трёхкратно отмечалась анемия и трёхкратно – лейкоцитоз, при отсутствии отклонений от нормы по другим показателям: гемоглобин – 98 г/л 17.05.2019 (норма 120–140 г/л), лейкоциты – $10,21 \cdot 10^9/\text{л}$ 18.02.2019 (норма $4,0\text{--}9,0 \cdot 10^9/\text{л}$), $9,47 \cdot 10^9/\text{л}$ 17.05.2019 и $17,7 \cdot 10^9/\text{л}$ 01.09.2019.

Биохимия крови, С-реактивный белок определялся с 2014 года по 2020 год многократно. Были выявлены увеличение уровня ЦРБ до 24,4 мг/л (норма 0,0–5,0) в июле 2014 года, до 17,9 мг/л – в декабре 2014 года, до 14,0 мг/л – в апреле 2015 года, до 14,0 мг/л – в августе 2015 года, до 9,0 мг/л – в январе 2016 года, до 13,5 мг/л – в июле 2016 года, до 12,0 мг/л – в апреле 2017 года, до 15,0 мг/л – в ноябре 2017 года, до 10,8 мг/л – в феврале 2019 года.

В биохимическом анализе крови отмечались следующие отклонения за время наблюдения: иммуноглобулины класса Е определялись с 2013 по 2019 годы несколько раз, и были выявлены отклонения в анализах: увеличение уровня до 173,0 МЕ/мл (при норме от 0 до 100,0) в 2013 году, до 695,0 МЕ/мл – в 2014 году, до 403,0 МЕ/мл – в 2015 году, до 261,3 МЕ/мл – в 2016 году, до 159,0 МЕ/мл – в 2017 году, до 79,5 МЕ/мл – в 2019 году.

Катионный протеин эозинофилов определялся 03.03.2017 и был повышен до 29 нг/мл (норма 0–24).

Гамма-глутаминилтрансфераза определялась несколько раз, отмечалось повышение 31.08.2015 года до 119 Ед/л (норма 10–32).

Определение волчаночного антикоагулянта: 22.01.2014 – отрицательный, 23.07.2014 – отрицательный, 14.04.2017 – положительный.

Для исключения хронической формы боррелиоза **04.05.2017** проводилось исследование крови на антитела к боррелиям методом ИФА – был получен отрицательный анализ.

Компьютерная томография лёгких проводилась в динамике с 2013 года по 2020 год, отдельные заключения по КТ представлены ниже:

10.04.2014 – в S4,5 средней доли правого легкого 3 мягкотканых узелковых образования, в т. ч. с включениями извести. В S6 нижней доли правого легкого субплеврально очаг размерами до 5 мм, в S4 верхней доли левого легкого субплеврально-узелковые образования (3) размерами до 4 мм.

12.08.2018 – очаги в легочной ткани по типу очагового пневмофиброза, по сравнению с предыдущими томограммами – в субплевральных отделах без динамики. Появились мелкие очаги (2–3 мм на фоне уплотнения легочной ткани по типу матового стекла) в верхушке левого легкого.

29.08.2019 (рис. 1). При оценке плевральных полостей определяется высокое стояние купола диафрагмы на глубоком вдохе на уровне Т8 – Т9 позвонка. В левой плевральной полости по задней поверхности от 7 ребра до диафрагмы определяется уплотнение и утолщение костальной плевры, с максимальной толщиной до 31,0 мм и с выпуклым полициклическим контуром на уровне X ребра, неоднородной структуры за счет наличия в центральных отделах показателей жидкостной плотности до 14–20НУ на фоне более плотных фиброзных показателей до 30–45НУ. В структуре уплотненной плевры определяется единичный кальцинат. Легкие преимущественно воздушны, прилежат к грудной стенке по всей поверхности. В структуре легочной паренхимы левого и правого легкого очагов патологической инфильтрации не определяется. В задних отделах S9 нижней доли левого легкого определяются грубые плевропульмональные спайки, толщиной до 8,0 мм, с неровными тяжистыми контурами, деформирующие легочный рисунок, костальную плевру. При сравнении с представленным исследованием от 12.02.2018. в паренхиме правого и левого легких сохраняются узелковые образования в прежнем количестве и распо-

ложении преимущественно субплеврально, а также непосредственно в самой паренхиме: в S3 верхней доле правого легкого – до 2,9 мм, S4, S5 средней доле правого легкого размерами 4,5×4,5 мм, 5,9×4,7 мм, 5,5×4,9 мм, в S9 правого легкого.

КТ ОГК 07.11.2019. Очаги в легочной ткани по типу очагового пневмофиброза (без динамики от 26.10.2017 г.). Поствоспалительные фиброзные изменения в левом легком. Левосторонний плевральный выпот с признаками осумкования. КТ-картина прежняя при сравнении с данными предыдущего КТ-исследования.

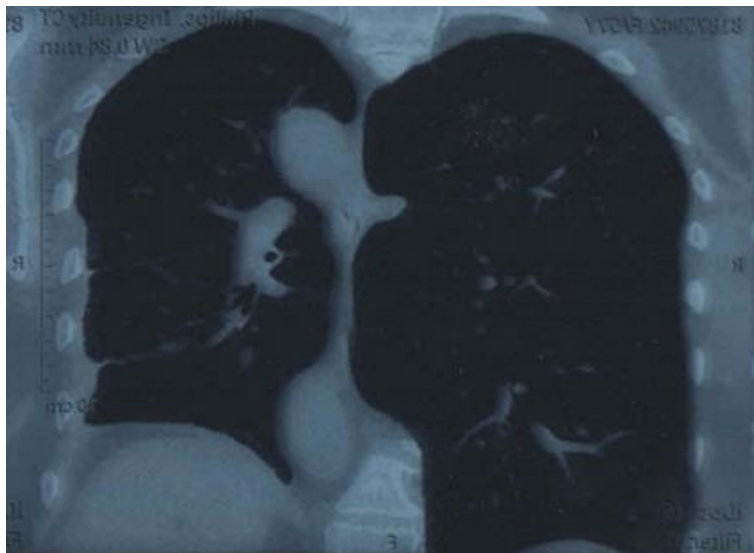


Рис. 1. Компьютерная томография лёгких от 07.11.2019
Fig. 1. Computed tomography of the lungs dated 07.11.2019

При рассмотрении всего симптомокомплекса у данной пациентки проводилась дифференциальная диагностика между различными СЗСТ и инфекционными процессами с хроническим течением, однако консилиумом было признано наиболее вероятным наличие у пациентки СЗСТ.

Обсуждение

На настоящий момент существование СЗСТ как самостоятельной нозологической единицы ставится под сомнение некоторыми клиницистами [Aringer et al., 2005; Swanton et al., 2005], тогда как другие утверждают, что СЗСТ – это один из вариантов так называемого «перекрестного синдрома». Отдельные ревматологи считают СЗСТ ранней стадией какого-либо другого из известных системных заболеваний соединительной ткани. Однако генетические исследования позволяют выделить ряд генотипов, ассоциирующихся с симптомокомплексом «СЗСТ», и на этом основании в последнее время она выделена в самостоятельную нозологию. К генетическим маркерам, характерным для СЗСТ, относят HLA-DR1, HLA-DR4 и в меньшей степени HLA-DR2 [Gunnarsson et al., 2016; Ciang et al., 2017]. При СЗСТ часто отмечается высокий титр U1-РНИ IgG-антител. По литературным данным, в проводимых исследованиях у 94 % пациентов со СМЗСТ выявляются антитела к U1-А-белку [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Однако пациентка, описанная в данной работе, не последовала рекомендациям о проведении дополнительного обследования, и результаты тестов не были получены на момент описания данного случая. Типичные для СЗСТ доброкачественное течение и при этом ассоциация с высокой смертностью вследствие формирования тяжёлой лёгочной артериальной гипертензии также позволяют отличить СЗСТ от других ревматических [Hajas et al., 2013]. Для СЗСТ характерно быстрое развитие улучшений при применении глюкокортикоидов.



Поскольку для данной пациентки не было возможности получения результатов обследования на наличие иммунологических маркёров, диагностика опиралась на существующие результаты дополнительного обследования.

На сегодняшний день предложено четыре варианта критериев СМЗСТ: критерии G.C. Sharp, D. Alarcon-Segovia, M.F. Kahn и R. Kasukawa с соавторами [Alarcon-Segovia, Villareal, 1987; Kasukawa et al., 1987; Sharp, 1987; Kahn et al., 1991]. В исследовании S. Cappelli и соавторы [Cappelli et al., 2011], где на протяжении 10-летнего срока наблюдали 161 пациента с первоначальным диагнозом СМЗСТ, который не отвечал критериям других заболеваний соединительной ткани, наиболее надёжными были признаны критерии R. Kasukawa. По этим данным, критерии R. Kasukawa оказались более чувствительными (75 %) по сравнению с критериями D. Alarcon-Segovia (73 %) и G.C. Sharp (42 %) [Ortega-Hernandez, Shoenfeld, 2012]. После 8 лет болезни 57,9 % пациентов по-прежнему удовлетворяли критериям СМЗСТ R. Kasukawa, у 17,3 % пациентов заболевание эволюционировало в системную склеродермию (ССД), у 9,1 % – в системную красную волчанку (СКВ), у 2,5 % – в ревматоидный артрит (РА), у 11,5 % оно было классифицировано как недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ) и у 1,7 % – как перекрестный синдром (см. рисунок) [Cappelli et al., 2011].

Данная пациентка имела на момент проведения консилиума следующие критерии по **G.C. Sharp (1987)**: большие (миозит, поражение лёгких, синдром Рейно, отек кистей и склеродактилия) и следующие малые – алопеция, лейкопения, анемия, артрит, скуловая сыпь, легкий миозит, отек кистей в анамнезе.

Пациентка имела следующие критерии СМЗСТ по **D. Alarcon-Segovia (1987)**: клинические – отек кистей, склеродактилия без проксимальной склеродермии, синдром Рейно, миозит (однако гистологически не подтвержденный).

Согласно критериям СМЗСТ **R. Kasukawa (1987)**, пациентка имела общий критерий Синдром Рейно и другие симптомы – полиартрит и скуловая сыпь, лейкопения, склеродактилия, легочный фиброз, снижение ЖЕЛ < 80 % и изменения по данным электромиографии.

Согласно критериям СМЗСТ **M.F. Kahn (1991)**, пациентка имела клинические критерии – синдром Рейно и миозит.

Таким образом, клинически имеется наибольшая вероятность наличия у данной пациентки СЗСТ, что определяет подходы к рекомендованной ей терапии.

Сопоставление данных о СЗСТ с проявлениями заболевания у описываемой пациентки позволяют заключить следующее.

Сосудистые нарушения, такие как Феномен Рейно, появляются примерно у 75–90 % больных с СЗСТ, а у 70–93 % больных развивается отек кистей [Ortega-Hernandez, Shoenfeld, 2012]. У части пациентов наблюдается склеродактилия, уплотнение кожи лица, дигитальные некрозы, телеангиэктазии, гипо- и гиперпигментация, алопеция, сетчатое ливедо, сухость во рту и глазах [Sen et al., 2014]. У обследованной пациентки наблюдались проявления феномена Рейно в виде эпизодов похолодания и онемения кистей рук, уплотнение кожи лица и шеи, атрофия кончиков пальцев, алопеция, сетчатое ливедо на щеках, сухость во рту и изменения ногтевых фаланг.

Поражение суставов и мышц является ранним и частым симптомом СМЗСТ, наличие артритов включено во все критерии СМЗСТ. Полиартралгии или артриты наблюдаются приблизительно у 60–70 % пациентов [Reiseter et al., 2017]. Поражение суставов варьируется от минимальных артралгий до тяжелого артрита. У 40–90 % больных отмечается вовлечение мышц [Carpintero et al., 2017]. У обследованной нами пациентки отмечались артралгии и отсутствовало стойкое поражение суставов, однако отмечалось вовлечение мышц с эпизодами миозитов.

Поражение легких. В нескольких исследованиях было показано, что легочные нарушения являются одним из наиболее серьезных проявлений СМЗСТ и возникают

у 85 % пациентов [Niklas et al., 2018]. Были описаны различные проявления – фиброз, ИПЛ и ЛАГ, при этом наиболее типичные – это ЛАГ, встречающаяся, по данным некоторых исследователей, у 75 % пациентов. При рентгенографии обнаруживают интерстициальные изменения, плевральный выпот, легочные инфильтраты и утолщение плевры. В описанном нами клиническом случае у пациентки проявления лёгочной гипертензии превалировали над другими поражениями и определяли качество её жизни.

Поражение сердца. По данным различных авторов, частота поражений сердца у пациентов со СЗСТ составляет от 13 до 65 % [Ungprasert et al., 2016]. Проявлениями могут быть перикардит, миокардит, поражение клапанов сердца (по типу эндокардита Либмана – Сакса), блокады и диастолическая дисфункция левого желудочка [Burd et al., 1999; Arroyo-Avila, Vila, 2015]. По данным обследования пациентки К., у неё выявлялось прогрессирующее поражение клапанов в виде аортального стеноза и недостаточности.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У пациентов со СЗСТ в 66–74 % случаев отмечается поражение органов ЖКТ, чаще всего – дисфункция пищевода [Carpelli et al., 2011; Gunnarsson et al., 2016; Nica et al., 2016]. Также описаны мезентериальный васкулит, перфорация кишки, энтеропатии, панкреатит, гемоперитонит, диарея и хронический активный гепатит. В случае с пациенткой К. наблюдалась диарея, признаки хронического панкреатита, при ФГДС не было выявлено типичных для системных заболеваний поражений пищевода.

Поражение почек у пациентов со СЗСТ встречается редко и протекает, как правило, бессимптомно [Carpelli et al., 2011; Gunnarsson et al., 2016]. У данной пациентки не было ни клинических признаков поражения почек, ни лабораторных критериев, которые позволили бы его заподозрить – уровень мочевины и креатинина были нормальными во всех биохимических анализах крови, изменений в ОАМ не отмечалось.

Поражение нервной системы при СЗСТ наиболее часто проявляются как невропатия тройничного нерва, головная боль и периферическая невропатия других нервов [Nascimento et al., 2010]. У данной пациентки отмечались признаки периферической невропатии, подтвержденные ЭМГ.

Изменения лабораторных показателей. Гематологические проявления включают в себя лейкопению, анемию хронических заболеваний, гипергаммаглобулинемию. Пациентка, описанная нами, имела снижение уровня гемоглобина, гипергаммаглобулинемию.

Таким образом, данный клинический случай иллюстрирует закономерности, характерные для течения ревматических процессов при подозрении на недифференцированное СЗСТ: отсутствие чёткого диагноза с момента первых клинических проявлений и на протяжении длительного периода, отсутствие систематического лечения таких пациентов на начальных этапах патологического процесса, сохранение неопределённости диагноза на протяжении первого десятилетия наблюдения и относительную доброкачественность течения процесса без лечения, при том что прогноз для многих таких пациентов определяется наличием и выраженностью лёгочной гипертензии.

Диагноз, который был определён консилиумом врачей (авторы данной статьи), на момент последнего обращения пациентки в стационар реабилитационного профиля следующий.

Основное заболевание: Смешанное заболевание соединительной ткани с поражением лёгких по типу мелкодиссеминированного процесса, фиброза плевры, с поражением кожи, миопатией, синдромом Рейно, склеродактилией, артралгией, анемией, периферической невропатией, хроническим панкреатитом, хроническим неактивным гепатитом (хроническое течение, активность I).

Фоновое заболевание: Перенесённая в 2019 году операция – установка протеза аортального клапана по поводу приобретённого порока сердца (стеноз и недостаточность).

Осложнения – Лёгочная артериальная гипертензия тяжёлой степени. Смешанная сердечная и лёгочная недостаточность: ДН II, ХСН IIА стадии, III ф. кл.



К сожалению, единого консенсуса о терапии пациентов со СЗСТ не существует и по настоящий момент, а целенаправленное лечение ЛАГ для пациентов с ревматическими процессами до недавнего времени также не было чётко обозначено. Сравнительно недавно были разработаны подходы к такой терапии [Волков, Мартынюк, 2013]. Как правило, для базисной терапии таких пациентов используются ГКС и цитостатики, и положительный эффект от их применения у нашей пациентки подтверждает закономерность получения позитивного эффекта на фоне такой терапии. Препаратами первой линии для лечения ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями, являются бозентан, силденафил (уровень доказательности А) и ингаляционный илопрост (уровень доказательности А). По данным выписок, пациентке не назначались данные препараты, влияющие на проявления ЛАГ, поэтому нами ей была рекомендована госпитализация для подбора дозы данных препаратов под врачебным контролем. Все препараты имеют РУ в РФ, бозентан и силденафил имеют несколько дженериков и доступны по цене, ингаляционный илопрост в РФ также зарегистрирован и стоит несколько дороже, однако он также доступен. Антималарийные препараты (гидроксихлорохин) и метотрексат также применяются при СЗСТ [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Имеются единичные работы, в которых пациентам со СМЗСТ назначали ингибиторы иммунных конечных точек с умеренным положительным эффектом [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Хочется надеяться, что накопление сообщений о течении заболевания и эффективности терапии у таких пациентов, например, создание регистра, позволит в будущем выбирать дифференцированный подход и опираться на рекомендации высокого уровня доказательности.

Список источников

1. Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ). Справочник MSD. Профессиональная версия. Авторы: Alana M. Nevares, MD, The University of Vermont Medical Center Last full review/revision February 2018 by Alana M. Nevares, MD. URL: <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/нарушения-со-стороны-скелетно-мышечной-и-соединительной-ткани/аутоиммунные-ревматические-заболевания/смешанное-заболевание-соединительной-ткани-сзст>.

Список литературы

1. Волков А.В., Мартынюк Т.В. Рекомендации по лечению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. По поручению группы экспертов АРР и ВНОК //RHEUMATOLG.RU/files/natres. 2013. 10 с.
2. Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П. 2019. Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология. 13 (1): 11–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>.
3. Шмелев Е.И. 2001. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. Русский медицинский журнал. 21: 919–925. URL https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/ixzz6hd2Rpac3.
4. Aringer M., Steiner G., Smolen J.S. 2005. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 31 (3): 411–420.
5. Swanton J., Isenberg D. 2005. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 31 (3): 421–436.
6. Gunnarsson R., Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. 2016. Mixed connective tissue disease. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 30 (1): 95–111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
7. Ciang N.C., Pereira N., Isenberg D.A. 2017. Mixed connective tissue disease – enigma variations? Rheumatology (Oxford). 56 (3): 326–333. doi: 10.1093/rheumatology/kew265.
8. Hajas A., Szodoray P., Nakken B., Gaal J., Zöld E., Laczik R., Demeter N., Nagy G., Szekanecz Z., Zeher M., Szegedi G., Bodolay E. 2013. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. J. Rheumatol. 40 (7): 1134–42. doi: 10.3899/jrheum.121272. Epub 2013 May 1.

9. Sharp G.C. 1987. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 23–32.
10. Alarcon-Segovia D., Villareal M. 1987. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 33–40.
11. Kahn M.F., Appelboom T. Syndrom de Sharp. In: Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Pi-ette J.C. 1991. *Les maladies systemiques*. 3rd Ed. Paris: Flammarion. P. 545–556.
12. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. 1987. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 41–47.
13. Cappelli S., Bellando Randone S., Martinović D., Tamas M.M., Pasalić K., Allanore Y., Mosca M., Talarico R., Opris D., Kiss C.G., Tausche A.K., Cardarelli S., Riccieri V., Koneva O., Cuomo G., Becker M.O., Sulli A., Guiducci S., Radić M., Bombardieri S., Aringer M., Cozzi F., Valesini G., Ananyeva L., Valentini G., Riemekasten G., Cutolo M., Ionescu R., Czirják L., Damjanov N., Rednic S., Matucci Cerinic M. 2012. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin. Arthritis Rheum.* 41 (4): 589–598. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
14. Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. 2012. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26 (1): 61–72. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.009.
15. Sen S., Sinhamahapatra P., Choudhury S., Gangopadhyay A., Bala S., Sircar G., Chatterjee G., Ghosh A. 2014. Cutaneous manifestations of mixed connective tissue disease: study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J. Dermatol.* 59 (1): 35–40. doi: 10.4103/0019-5154.123491.
16. Reiser S., Gunnarsson R., Corander J., Haydon J., Lund M.B., Aaløkken T.M., Taraldsrud E., Hetlevik S.O., Molberg Ø. 2017. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 19 (1): 284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7.
17. Carpintero M.F., Martinez L., Fernandez I., Romero A.C., Mejia C., Zang Y.J., Hoffman R.W., Greidinger E.L. 2015. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus.* 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
18. Niklas K., Niklas A., Mularek-Kubzdela T., Puszczewicz M. 2018. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore).* 97 (28): e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.
19. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R., Ernste F.C., Moder K.G., Matteson E.L. 2016. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 68 (12): 1843–1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.
20. Burdt M.A., Hoffman R.W., Deutscher S.L., Wang G.S., Johnson J.C., Sharp G.C. 1999. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 42 (5): 899–909.
21. Arroyo-Avila M., Vila L.M. 2015. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.* 21 (1): 42–45. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
22. Nica A.E., Alexa L.M., Ionescu A.O., Andronic O., Păduraru D.N. 2016. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J. Med. Life.* Apr-Jun; 9 (2): 141–143.
23. Nascimento I.S., Bonfá E., de Carvalho J.F., Saad C.G., Vendramini M.B., Teixeira M.J., Nóbrega J.C., Viana V.S. 2010. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J. Clin. Rheumatol.* 16 (5): 205–8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.

References

1. Volkov A.V., Martynjuk T.V. Rekomendacii po lecheniju legochnoj arterial'noj gipertenzii, associirovannoj s sistemnymi revmaticheskimi zabolevanijami [Recommendations for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic rheumatic diseases]. Po porucheniju gruppy jekspertov ARR i VNOK //RHEUMATOLG.RU/files/natres. 2013. 10 c. (in Russian).
2. Shajahmetova R.U., Anan'eva L.P. 2019. Smeshannoe zabolevanie soedinitel'noj tkani [Mixed connective tissue disease]. *Sovremennaja revmatologija.* 13 (1): 11–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18> (in Russian).



3. Shmelev E.I. 2001. Differencial'naja diagnostika disseminirovannyh zabolevanij legkih neopuholevoj prirody [Differential diagnosis of disseminated lung diseases of non-tumor nature]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 21: 919–925. URL https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Differencialnaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/ixzz6hd2Rpac3 (in Russian).
4. Aringer M., Steiner G., Smolen J.S. 2005. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 31 (3): 411–420.
5. Swanton J., Isenberg D. 2005. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 31 (3): 421–436.
6. Gunnarsson R., Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. 2016. Mixed connective tissue disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 30 (1): 95–111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
7. Ciang N.C., Pereira N., Isenberg D.A. 2017. Mixed connective tissue disease – enigma variations? *Rheumatology (Oxford)*. 56 (3): 326–333. doi: 10.1093/rheumatology/kew265.
8. Hajas A., Szodoray P., Nakken B., Gaal J., Zöld E., Laczik R., Demeter N., Nagy G., Szekanecz Z., Zeher M., Szegedi G., Bodolay E. 2013. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 40 (7): 1134–42. doi: 10.3899/jrheum.121272. Epub 2013 May 1.
9. Sharp G.C. 1987. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 23–32.
10. Alarcon-Segovia D., Villareal M. 1987. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 33–40.
11. Kahn M.F., Appelboom T. Syndrom de Sharp. In: Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Piette J.C. 1991. *Les maladies systemiques*. 3rd Ed. Paris: Flammarion. P. 545–556.
12. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. 1987. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 41–47.
13. Cappelli S., Bellando Randone S., Martinović D., Tamas M.M., Pasalić K., Allanore Y., Mosca M., Talarico R., Opris D., Kiss C.G., Tausche A.K., Cardarelli S., Riccieri V., Koneva O., Cuomo G., Becker M.O., Sulli A., Guiducci S., Radić M., Bombardieri S., Aringer M., Cozzi F., Valesini G., Ananyeva L., Valentini G., Riemekasten G., Cutolo M., Ionescu R., Czirják L., Damjanov N., Rednic S., Matucci Cerinic M. 2012. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin. Arthritis Rheum.* 41 (4): 589–598. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
14. Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. 2012. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26 (1): 61–72. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.009.
15. Sen S., Sinhamahapatra P., Choudhury S., Gangopadhyay A., Bala S., Sircar G., Chatterjee G., Ghosh A. 2014. Cutaneous manifestations of mixed connective tissue disease: study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J. Dermatol.* 59 (1): 35–40. doi: 10.4103/0019-5154.123491.
16. Reiser S., Gunnarsson R., Corander J., Haydon J., Lund M.B., Aaløkken T.M., Taraldsrud E., Hetlevik S.O., Molberg Ø. 2017. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 19 (1): 284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7.
17. Carpintero M.F., Martinez L., Fernandez I., Romero A.C., Mejia C., Zang Y.J., Hoffman R.W., Greidinger E.L. 2015. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
18. Niklas K., Niklas A., Mularek-Kubzdela T., Puszczewicz M. 2018. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 97 (28): e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.
19. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R., Ernste F.C., Moder K.G., Matteson E.L. 2016. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 68 (12): 1843–1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.

20. Burdt M.A., Hoffman R.W., Deutscher S.L., Wang G.S., Johnson J.C., Sharp G.C. 1999. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 42 (5): 899–909.
21. Arroyo-Avila M., Vila L.M. 2015. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.* 21 (1): 42–45. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
22. Nica A.E., Alexa L.M., Ionescu A.O., Andronic O., Păduraru D.N. 2016. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J. Med. Life.* Apr-Jun; 9 (2): 141–143.
23. Nascimento I.S., Bonfá E., de Carvalho J.F., Saad C.G., Vendramini M.B., Teixeira M.J., Nóbrega J.C., Viana V.S. 2010. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J. Clin. Rheumatol.* 16 (5): 205–8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**INFORMATION ABOUT THE AUTHOR**

Соловьёва Элина Николаевна, студентка 6 курса Саратовского медицинского университета «Реавиз», г. Саратов, Россия

Elina N. Solovyova, 6th year student of Saratov medical University «Reaviz», Saratov, Russia

Калюта Татьяна Юрьевна, доцент кафедры внутренних болезней, начальник научно-исследовательского отдела Саратовского медицинского университета «Реавиз», г. Саратов, Россия

Tatyana Yu. Kalyuta, associate Professor of the Department of internal diseases, head of the research Department of the Saratov medical University «Reaviz» in Saratov, Saratov, Russia

Кажекин Олег Александрович, доцент кафедры внутренних болезней, заместитель руководителя Саратовского медицинского университета «Реавиз» по клинической работе, г. Саратов, Россия

Oleg A. Kazhekin, associate Professor of the Department of internal diseases, Deputy head of the Saratov medical University «Reaviz» for clinical work, Saratov, Russia

Глухова Надежда Александровна, главный врач санатория-профилактория «Октябрьское Ущелье» в г. Саратов, доцент кафедры внутренних болезней медицинского университета «Реавиз» в г. Саратов, Россия

Nadezhda A. Glukhova, chief physician of the sanatorium «Oktyabr'skoe Ushchel'e» in Saratov, associate Professor of the Department of internal diseases of the medical University «Reaviz» in Saratov, Saratov Russia

Рыжова Галина Владимировна, врач-терапевт высшей категории санатория-профилактория «Октябрьское Ущелье» в г. Саратов, Россия

Galina V. Ryzhova, the doctor the therapist of the highest category, the sanatorium «Oktyabr'skoe Ushchel'e» in Saratov, Saratov Russia

Володько Людмила Фёдоровна, доцент кафедры внутренних болезней медицинского университета «Реавиз» в г. Саратов, Россия

Lyudmila F. Volodko, associate Professor of the Department of internal diseases of the medical University «Reaviz» in Saratov, Saratov Russia



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

УДК 612.172

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-522-538

Прогностическое значение N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида при долгосрочном прогнозе желудочковой аритмии у больных сахарным диабетом с острым коронарным синдромом молодого и среднего возраста

Ч. Ван^{1,3}, Е.А. Асафьева², Т.И. Макеева³

¹ Первая больница при Первом Шаньдунском медицинском университете, КНР, 250014, Провинция Шаньдун, г. Цзинань, проспект Цинши, д. 16766
E-mail: polarbear8822@mail.ru

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Покровская больница» Россия, 199106, Ленинградская область, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 85

E-mail: Elennatolna@yandex.ru.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Россия, 191015, Ленинградская область, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

E-mail: tatianamakeeva@gmail.com

Аннотация. В статье проведено исследование прогностического значения N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) в связи с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭС) в популяции больных сахарным диабетом с острым коронарным синдромом (ОКС) после успешной коронарной реперфузии методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Пациенты с ОКС были обследованы путем определения биомаркеров и выполнения эхокардиографии (ЭхоКГ) в первые сутки ОКС после ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии и проведения холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ-ЭКГ) на вторые сутки после ЧКВ; через 12 месяцев повторно проводилось ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ и определение NT-proBNP. Установлено, что частота развития ЖЭС в долгосрочном прогнозе среди больных ОКС с СД молодого и среднего возраста была чаще, чем у больных без СД. Выявлена положительная корреляционная связь уровня NT-proBNP с желудочковой аритмией у больных ОКС с СД. Доказано, что высокий уровень NT-proBNP в первые сутки у больных ОКС после ЧКВ как независимый индикатор риска играет важную роль в прогнозе развития ЖЭС.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, коронарная ангиография, N-концевой прогормон мозговой натрийуретический пептид, желудочковая аритмия, желудочковая экстрасистола.

Для цитирования: Ван Ч., Асафьева Е.А., Макеева Т.И. 2020. Прогностическое значение n-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида при долгосрочном прогнозе желудочковой аритмии у больных сахарным диабетом с острым коронарным синдромом молодого и среднего возраста. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 522–538. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-522-538.

Predictive value of the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in the long-term prognosis of ventricular arrhythmia in diabetic patients with acute coronary syndrome of young and middle age

Zheming Wang^{1,3}, Elena A. Asafieva², Tatiana I. Makeeva³

¹ The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University.
16766 Jingshi Avenue, Jinan, Shandong Province, 250014, China

E-mail: polarbear8822@mail.ru

² St. Petersburg City Pokrovskaya Hospital
85 Bolshoy Prospekt, Vasilievsky island, Saint Petersburg, Leningrad region, 199106, Russia

E-mail: Elennatolna@yandex.ru.

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

E-mail: tatianamakeeva@gmail.com

Abstract. The article investigates the prognostic value of pro-B-type N-terminal natriuretic peptide (NT-proBNP) in connection with ventricular extrasystoles (VES) in a population of patients with diabetes mellitus with acute coronary syndrome (ACS) after successful coronary reperfusion by percutaneous coronary intervention (PCI). Patients with ACS were examined by defining biomarkers and performing echocardiography (EchoCG) on the first day of ACS after PCI with stenting of the infarction-related coronary artery, and Holter monitoring of electrocardiography (HM-ECG) on the second day after PCI; 12 months later, EchoCG, HM-ECG and NT-proBNP determination were repeated. It was found that the incidence of VES in the long-term prognosis among ACS patients with diabetes of young and middle age was more frequent than in patients without diabetes. A positive correlation was found between the NT-proBNP level and ventricular arrhythmia in ACS patients with diabetes mellitus. It has been proven that a high level of NT-proBNP on the first day in patients with ACS after PCI as an independent indicator of risk to development of VES in long-term prognosis.

Keywords: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, coronary angiography, N-terminal prohormone, brain natriuretic peptide, ventricular arrhythmia, ventricular extrasystoles.

For citation: Zheming Wang, Asafieva E.A., Makeeva T.I. 2020. Predictive value of the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in the long-term prognosis of ventricular arrhythmia in diabetic patients with acute coronary syndrome of young and middle age. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 522–538 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-522-538.

Введение

Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации на 01.01.2015 г. было зафиксировано 4,094 млн человек с диагнозом сахарный диабет [Дедов и др., 2015]. Внезапная сердечная смерть, вызванная желудочковыми аритмиями, является частой причиной смерти как у пациентов с установленным сердечным заболеванием, так и среди населения в целом [Mozaffarian et al., 2014]. Вслед за диабетической автономной кардионейропатией (ДАКН), характеризующейся ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического отделов, возникают внезапная остановка сердца, безболевого ишемия миокарда, фатальные аритмии [Ахмедова и др., 2015; Елсукова и др., 2015]. Бессимптомные желудочковые аритмии являются распространенной патологией и связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [Omland, 2008]. ДАКН чаще отмечается у больных с длительным течением СД [Sima et al., 1997; Maier et al., 2006; Никитина и др., 2016].



У пациентов с ДАКН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), у которых чаще наблюдается кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность по сравнению с больными без ДАКН, перенесшими ИМ, внутрибольничная смертность увеличивается более чем в 15 раз [Сабитова, 2012; Гиривенко, Низов, 2013]. Проведенный анализ летальности при ОКС показал, что среди пациентов с СД второго типа, умерших от ОКС, фатальные нарушения ритма и проводимости встречались чаще, чем у больных с нормальным углеводным обменом [Сабитова, 2012; Денисова и др., 2016].

Сердечно-сосудистые биомаркеры играют все более важную роль в диагностике сердечных заболеваний, включая использование сердечных тропонинов для диагностики острого инфаркта миокарда и N-концевой натрийуретической пептид про-B-типа (NT-proBNP) для диагностики сердечной недостаточности [Omland, 2008]. Skranes B.J. и соавт. обследовали 498 пациентов, проанализировали их 24-часовые записи холтеровского мониторинга ЭКГ и обнаружили, что концентрации NT-proBNP значительно выше у больных с преждевременными желудочковыми комплексами (ПЖК) и сложной желудочковой эктопией по сравнению с больными без желудочковой аритмии. Методом многофакторного регрессионного анализа определили, что NT-proBNP связан с повышенным риском ПЖК и сложной желудочковой эктопией у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (OR 1.50 [95 % CI 1.07–2.12], $p=0.020$) [Julia et al., 2016]. В качестве маркера для определения напряжения ventрикулярной стенки было предложено использовать индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка на эхокардиографии. Повышенный ИНЛС может быть связан с усталостью как симптомом и, возможно, с преждевременными сокращениями желудочков у больных после острого коронарного синдрома и вызванной кардиомиопатией [Torbjørn et al., 2002].

Согласно приведенному выше описанию, целью данного исследования явилась оценка потенциальных связей между концентрациями NT-proBNP и частотой возникновения ЖЭС при прогнозах отдаленных результатов у пациентов с СД после успешной сердечно-сосудистой реперфузии.

Объекты и методы исследования

Дизайн – проспективное нерандомизированное контролируемое исследование

Включено 76 больных, которым проводилось ЧКВ в первые сутки острого коронарного синдрома, из них 34 больных с СД (26 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 36 до 59 лет; 43 больных без СД (39 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 37 до 59 лет. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у больных ОКС и СД составило $27,8 \text{ кг/м}^2$ (от $19,7 \text{ кг/м}^2$ до $38,6 \text{ кг/м}^2$); у больных без СД – $28,5 \text{ кг/м}^2$ (от 21 кг/м^2 до $38,6 \text{ кг/м}^2$).

Среди больных СД у 17 пациентов был зарегистрирован передний ИМ и у 17 пациентов – непередний ИМ. Среди больных без СД у 23 был зарегистрирован передний ИМ и у 20 пациентов – непередний ИМ. Из их числа 8 пациентов с СД и два пациента без СД с передним ИМ, которым были поставлены два и более стентов; один пациент с СД и один пациент без СД с непередним ИМ, которым были поставлены два стента. Среди пациентов с СД у 19 пациентов длительность течения СД составляла до 12 месяцев; у 11 – от 1 до 5 лет и у 4 пациентов – больше пяти лет. Все пациенты проходили следующие обследования: эхокардиография (ЭхоКГ) в первые сутки после ЧКВ, холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ-ЭКГ) на вторые сутки после ЧКВ и повторные ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ через 12 месяцев. Уровень NT-proBNP определялся в сыворотке крови дважды – в 1-е сутки после ЧКВ и через 12 месяцев. Измерения проводились на аппарате Cobas с использованием платформы Elecsys (Roche Diagnostics, США, 2017).

У пациентов, участвующих в исследовании, наблюдалась хроническая болезнь почек (ХПБ), у больных СД в 3 случаях – 3б стадии, в 10 случаях – 3а стадии, в 19 случаях – 2 стадии; у пациентов без СД в 3 случаях – 3б стадии, в 1 случае – 3а стадии, 28 пациен-

тов – 2 стадии. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных СД составляло 66,5 мл/мин/1,73 м², что достоверно ниже, чем у больных без СД, которое составляло 75 мл/мин/1,73 м² ($p = 0.0007$). Значение NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ у больных СД существенно выше, чем у больных без СД (814,7 пг/мл против 628,8 пг/мл, $p < 0,05$). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в первые сутки после ЧКВ у больных с СД достоверно ниже, чем у больных без СД (44 % против 50 %, $p = 0,001$). ФВ ЛЖ ниже 46 % наблюдалась у 23 пациентов с СД и 10 пациентов без СД (43 % против 41 %, $p = 0,1919$) в первые сутки после ЧКВ. Индекс нарушений локальной сократимости (ИНЛС) в первые сутки после ЧКВ у больных СД составил 1,625 (1,125 – 2,438), что значимо выше, чем у больных без СД (1,375; от 1,125 до 2; $p = 0,0013$) (табл. 1).

ФВ (Simpson) и ИНЛС определялись по данным ЭхоКГ, выполненной в М- и В-режимах. Для верификации ФВ использовались рекомендации ASE и ECI (2015) [Lang et al., 2015]. ФВ ≥ 46 % считалась удовлетворительной; ФВ ≤ 45 % – сниженной.

Таблица 1

Table 1

Основные характеристики у больных ОКС
Main characteristics in patients with ACS

	Больные с СД	Больные без СД	p
N	34	42	
М/Ж (n)	26/8	38/3	
Возраст (лет)	55 [36 – 59]	53 [37 – 59]	0,2595
ИМТ	27,8 [19,7 – 38,6]	28,5 [21 – 38,6]	0,1122
Передний ОИМ (n)	17	23	
1 стент	9	21	
2 стента	6	2	
больше 2 стента	2	0	
Непередний ОИМ (n)	17	19	
1 стент	16	18	
2 стента	1	1	
ОИМ в анамнезе (n)	9	4	
СКФ по MDRD (мл/мин/1,73м ²)	66,5 [41 – 104]	75 [44 – 125]	0.0007
СКФ по MDRD ≤ 60 (мл/мин/1,73м ²)	N = 13 53 [41 – 60]	N = 4 49 [44 – 51]	0.3639
СКФ по MDRD > 60 (мл/мин/1,73м ²)	N = 21 70 [67 – 79]	N = 38 75,5 [68 – 90]	0.0447
Давность СД			
до 12 мес. (n)	19		
от 1 до 5 лет (n)	11		
от 5 лет (n)	4		
LogТропонин I (пг/мл)	1,86 [1,18 – 3,58]	3,07 [1,81 – 4,35]	0,0494
NT-proBNP (пг/мл)	814,7 [407,4 – 2796,5]	628,8 [319 – 1576]	0,0090
ФВ ЛЖ (%)	44 [27 – 54]	50 [38 – 58]	0,0010
ФВ ЛЖ ≤ 45 %	N = 23 43 [21 – 45]	N = 10 41 [35 – 44]	0,1919
ФВ ЛЖ > 45 %	N = 11 52 [48 – 56]	N = 32 53 [46 – 61]	0,3206
ИНЛС	1,625 [1,125 – 2,438]	1,375 [1,125 – 2]	0,0013



Анализ и шифрование ХМ-ЭКГ производились по программе Incardio Result v2.0 (Санкт-Петербург, Россия). Использовалась классификация желудочковой экстрасистолии по Лауну – Вольфу (Lown B., Wolf M., Ryan M., 1975).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Statsoft (2015) и Medcalc (2018) для анализа с помощью характеристической кривой (ROC-анализа).

Все показатели представлены как медианы и их интерквартильный размах. Значимость различий переменных величин между группами больных с СД и без СД сравнивалась по U-критерию Mann – Whitney. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмана, $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Связи между NT-proBNP, СКФ по MDRD и ИНЛС с ЖЭС были исследованы с помощью многомерного логистического регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение

По данным ХМ-ЭКГ частота сердечных сокращений (ЧСС) на вторые сутки после ЧКВ у больных СД составила 72 уд/мин (59 – 98 уд/мин), что достоверно выше, чем у больных без СД (69, 47 – 104 уд/мин, $p = 0,0437$) (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Основные характеристики ХМ-ЭКГ на 2-е сутки после ЧКВ и через 12 месяцев у больных ОКС
Main characteristics of HM-ECG on the 2nd day after PCI and 12 months later in patients with ACS

	2-е сутки после ЧКВ			через 12 месяцев после ЧКВ		
	Больные с СД	Больные без СД	p	Больные с СД	Больные без СД	p
ЧСС	72 [59 – 98]	69 [47 – 104]	0,0437	67 [58 – 94]	73 [65 – 94]	0,0325
Одиночные предсердные экстрасистолы	N = 25 [1 – 3825]	N = 22 [1 – 210]		N = 15 [4 – 1560]	N = 7 [3 – 451]	
Парные предсердные экстрасистолы	N = 14 [1 – 7644]	N = 11 [1 – 19]		N = 13 [1 – 62]	N = 6 [1 – 3]	
Пароксизм предсердных тахикардий	N = 11 [1 – 75]	N = 4 [1 – 2]		N = 6 [1 – 2]	N = 3 [1 – 1]	
Желудочковые экстрасистолы по Лауну – Вольфу						
< III градация	13	21		25	38	
III градация	12	17		7	4	
IVб градация	5	3		1	3	
V градация	4	0		1	0	
Индекс ишемии	46955 [18016–194468]	22319 [5523–94871]	0,0057	4688 [122–40782]	259 [64–10152]	0,0008
Длительность «немой» ишемии	554 [222 – 1225]	408 [162 – 1314]	0,1189	153 [12 – 503]	17 [5 – 211]	0,0001

Одиночные предсердные экстрасистолы (ОПЭ) обнаружены у 25 больных ОКС с СД и у 22 больных без СД. Максимальное количество ОПЭ у больных СД достигло 3 825 раз в течение суток, у 11 человек количество ОПЭ превышает 100 раз в течение суток. Максимальное количество ОПЭ у больных без СД достигло 210 раз в течение суток, у 4 человек количество ОПЭ превышает 100 раз в течение суток (рис. 1).

Через 12 месяцев ОПЭ наблюдается у 15 больных с СД и у 7 больных без СД. Максимальное количество ОПЭ у больных СД составило 1 560 раз в течение суток и без СД достигло 451 раза в течение суток.

Парные предсердные экстрасистолы (ППЭ) по данным ХМ-ЭКГ на вторые сутки после ЧКВ обнаружены у 14 больных ОКС с СД.

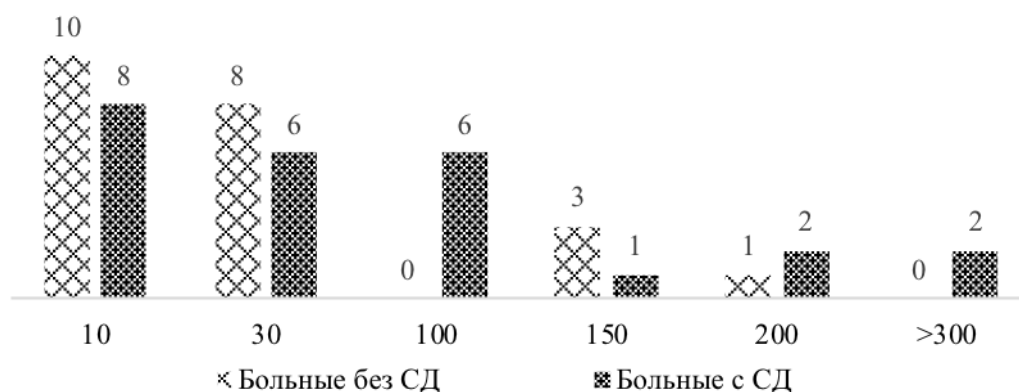


Рис. 1. Частота и количество ОПЭ по ХМ-ЭКГ на 2-е сутки после ЧКВ у больных ОКС с СД и без СД
Fig. 1. The frequency and number of OPE according to the HM-ECG on the 2nd day after PCI in patients with ACS with diabetes and without diabetes

Максимальное количество ППЭ у больных СД достигло 7 644 раз в течение суток, у 5 человек количество ППЭ не превышает 1 раза в течение суток. Из них 5 человек, количество ППЭ которых достигает от 2 до 5 раз в течение суток. У 2 человек количество ППЭ достигает от 6 до 10 раз в течение суток, у 1 человека – от 11 до 20 раз в течение суток, и у 1 человека количество ППЭ превышало 20 раз в течение суток (рис. 2).

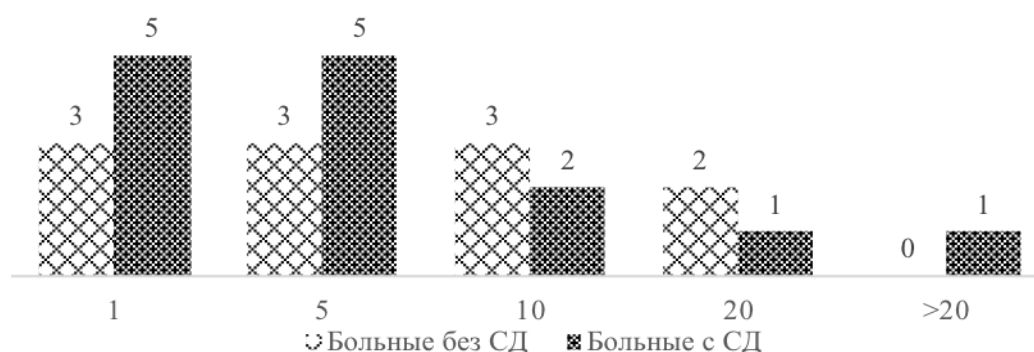


Рис. 2. Частота и количество ППЭ по ХМ-ЭКГ на 2-е сутки после ЧКВ у больных ОКС с СД и без СД

Fig. 2. The frequency and number of PPEs according to the HM-ECG on the 2nd day after PCI in ACS patients with diabetes and without diabetes

Парные предсердные экстрасистолы (ППЭ) по данным ХМ-ЭКГ на вторые сутки после ЧКВ обнаружены у 11 больных ОКС без СД. Максимальное количество ППЭ у больных без СД достигло 19 раз в течение суток. У 3 человек количество ППЭ превышало 1 раз в течение суток. У 3 человек количество ППЭ достигало от 2 до 5 раз в течение суток. У 3 человек количество ППЭ достигало от 6 до 10 раз в течение суток, и у 2 человек количество ППЭ составило от 11 до 20 раз в течение суток.

По данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев ППЭ наблюдалась у 13 больных СД и у 6 больных без СД. Максимальное количество ППЭ у больных СД достигло 62 раза в течение суток и без СД достигло 3 раз в течение суток.

Пароксизмы предсердной тахикардии (ППТ) обнаружены у 11 больных ОКС с СД. Максимальное количество ППТ у больных СД достигло 75 раз в течение суток, у 6 чело-

век количество ППТ не превысило 1 раз в течение суток. У 3 человек количество ППТ достигало от 2 до 5 раз в течение суток. У 1 человека количество ППТ превышало 5 раз в течение суток (рис. 3).

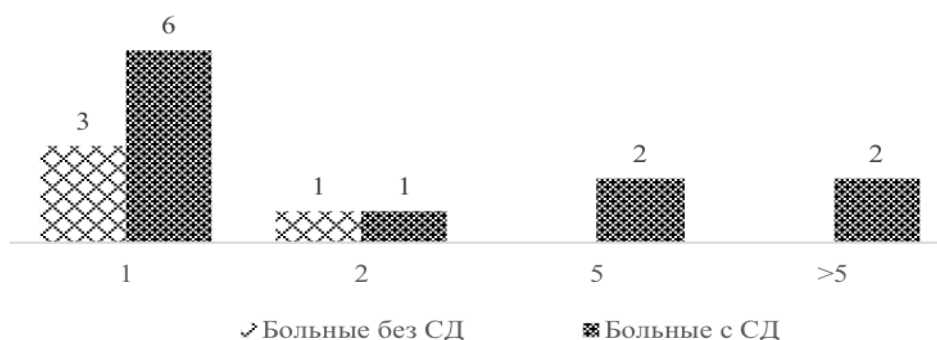


Рис. 3. Частота и количество ППТ по ХМ-ЭКГ на 2-е сутки после ЧКВ у больных ОКС с СД и без СД

Fig. 3. Frequency and number of PPTs by HM-ECG on the 2nd day after PCI in patients with ACS with diabetes and without diabetes

ППТ были обнаружены у 4 больных ОКС без СД. Максимальное количество ППТ у больных без СД достигло 2 раз в течение суток, у 3 человек количество ППТ не превысило 1 раза в течение суток. У 3 человек количество ППТ достигало 2 раз в течение суток. У 1 человека количество ППТ превышало 5 раз в течение суток.

По данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев ППТ наблюдались у 1 больного с СД, а максимальное количество ППТ у больных СД достигало 62 раз в течение суток. ППТ у больных без СД не были обнаружены.

Желудочковые экстрасистолы по ХМ-ЭКГ у больных ОКС

Желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) по данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ наблюдались у 34 больных ОКС с СД и у 28 больных без СД. ЖЭС у больных СД, классифицированные по Лауну – Вольфу, распределились следующим образом: 3 человека – со II градацией, 12 человек – с III градацией, 5 человек – с IVб градацией и 4 человека – с V градацией (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Частота желудочковых экстрасистол по Лауну – Вольфу на 2-е сутки после ЧКВ и через 12 месяцев после ЧКВ у больных ОКС
Frequency of ventricular extrasystoles according to Lown-Wolff on the 2nd day after PCI and 12 months after PCI in patients with ACS

Желудочковые экстрасистолы по Лауну – Вольфу	2-й суток после ЧКВ		через 12 мес. после ЧКВ	
	Больные с СД (N=34)	Больные без СД (N=42)	Больные с СД (N=34)	Больные без СД (N=42)
0	3	17	9	28
I	10	5	13	5
II	3	0	3	2
III	12	17	7	4
IVб	5	3	1	3
V	4	0	1	0

В группе пациентов без СД были зафиксированы ЖЭС по Лауну – Вольфу: у 17 человек – III градации и у 3 человек – IVб градации. Через 12 месяцев по данным ХМ-ЭКГ ЖЭС были обнаружены у 25 больных СД и у 14 больных без СД. Среди пациентов с СД зафиксированы следующие градации ЖЭС по Лауну – Вольфу: у 3 человек – II градация, у 7 человек – III градация, у 1 человека – IVб градация и у 1 человека – V градация. Среди пациентов без СД фиксировались следующие градации ЖЭС по Лауну – Вольфу: у 2 человек – II градация, у 4 человек – III градация, у 3 человек – IVб градация (табл. 3).

У 21 больного ОКС с СД и у 20 больных ОКС без СД на 2-е сутки определялись ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу, наблюдался достоверно более низкий уровень СКФ по MDRD у больных с СД, чем у больных без СД, и составил 55 мл/мин/1,73 м² и 76 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0.0001$). Значение NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ у больных СД достоверно выше, чем у больных без СД (1126,55 пг/мл против 614,15 пг/мл, $p = 0,0049$). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в первые сутки после ЧКВ у больных с СД достоверно ниже, чем у больных без СД (42 % против 49 %, $p = 0,0014$). ИНЛС в первые сутки после ЧКВ у больных СД составил 1,65 (1,56 – 2,43), что достоверно выше, чем у больных без СД (1,34; от 1,63 до 1,93; $p = 0,0008$) (табл. 4).

Через 12 мес. после ЧКВ, количество пациентов, у которых были выявлены ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу среди больных СД уменьшилось до 9 человек и среди больных без СД – до 7 человек. Уровень СКФ по MDRD, который определялся у больных СД, составлял 54 мл/мин/1,73 м², что достоверно ниже, чем у больных без СД – 76 мл/мин/1,73 м² ($p = 0.0049$). Уровень NT-proBNP у больных СД составил 938 пг/мл и у больных без СД – 517 пг/мл, что не составило достоверную разницу ($p = 0,1858$). Фракция выброса левого желудочка у больных с СД достоверно ниже, чем у больных без СД (33 % против 49 %, $p = 0,0057$). ИНЛС через 12 мес. после ЧКВ у больных СД составил 1,75 (1,63 – 1,93), без достоверной разницы по сравнению с больными без СД (1,31; от 1,13 до 1,81; $p = 0,0626$) (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Динамика параметров у больных ОКС с ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу на 2-е сутки и через 12 мес. после ЧКВ

Dynamics of parameters in patients with ACS with VHC III and higher gradation according to Lown-Wolf on the 2nd day and after 12 months. after PCI

	во 2-е сутки после ЧКВ			через 12 мес. после ЧКВ	
	Больные с СД	Больные без СД		Больные с СД	Больные без СД
N	21	20	p	9	7
СКФ по MDRD (мл/мин/1,73м ²)	55 [48 – 65]	76 [72 – 85]	$p_1=0,0001$ $p_2=0,0049$	54 [42 – 55]	76 [72 – 97]
NT-proBNP (пг/мл)	1126,55 [790–2530,1]	614,15 [421,45–1397,75]	$p_1=0,0010$ $p_2=0,1858$	938 [497–1294]	517 [118,1–989,1]
ФВ ЛЖ	42 [27 – 45]	49 [42 – 54]	$p_1=0,0014$ $p_2=0,0057$	33 [28 – 35]	49 [35 – 58]
ИНЛС	1,65 [1,56 – 2,43]	1,34 [1,25 – 1,80]	$p_1=0,0008$ $p_2=0,0626$	1,75 [1,63–1,93]	1,31 [1,13–1,81]

Корреляционные связи между уровнем NT-proBNP и результатами ХМ-ЭКГ на 2-е сутки после ЧКВ и через 12 месяцев

У больных ОКС с СД ($r=0,63$; $p=0,0001$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r=0,47$; $p=0,0020$; 95 % ДИ) получена положительная корреляционная связь между уровнем



NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и индексом ишемии по данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Корреляционные связи между уровнем NT-proBNP в 1-е сутки ЧКВ и результатами ХМ-ЭКГ на 2-е сутки ОКС после ЧКВ
Correlation links between the NT-proBNP level on the 1st day of PCI and the results of the XM-ECG on the 2nd day of ACS after PCI

	Больные с СД		Больные без СД	
	r	p	r	p
Индекс ишемии	0,6278	0,0001	0,4683	0,0020
Длительность немой ишемии	0,5560	0,0006	0,5063	0,0007
определяли ЖЭС по ХМ-ЭКГ	n=34		n=25	
	0,6277	0,0001	0,1028	0,5225
III градации и выше по Лауну – Вольфу во 2-е сутки ОКС после ЧКВ	n=21		n=20	
	0,5552	0,0168	0,4251	0,0617
Парные предсердные экстрасистолы	n=14		n=11	
	0,5337	0,0012	-0,1540	0,3365
Пароксизм предсердных тахикардий	n=11		n=4	
	0,1513	0,3929	0,0156	0,9230
Одиночные предсердные экстрасистолы	n=25		n=22	
	0,1663	0,4268	0,1562	0,4877
Предсердные нарушения ритм	0,3621	0,0354	-0,1052	0,5129

У больных ОКС с СД ($r = 0,56$; $p = 0,0006$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,51$; $p = 0,0007$; 95 % ДИ) получена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и длительностью «немой» ишемии по данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ.

Установили прямую корреляционную связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и градацией ЖЭС по Лауну – Вольфу ($r = 0,63$; $p = 0,0001$; 95 % ДИ) по результатам ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ у больных СД. Также установили прямую корреляционную связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и ЖЭС по Лауну – Вольфу III градации и выше ($r = 0,56$; $p = 0,0168$; 95 % ДИ) согласно данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ у больных СД.

Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP на первые сутки после ЧКВ и градацией ЖЭС по Лауну – Вольфу ($r = 0,10$, $p = 0,5225$) и ЖЭС по Лауну – Вольфу III градации и выше ($r = 0,43$, $p = 0,0617$) по данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ у больных без СД не прослеживалась.

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP на первые сутки после ЧКВ и количеством ППЭ по данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ ($r = 0,53$; $p = 0,0012$; 95 % ДИ) у больных СД. Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP на первые сутки после ЧКВ и количеством ППЭ по данным ХМ-ЭКГ во вторые сутки после ЧКВ у больных без СД не прослеживалась.

Выявлена низкая корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и предсердными нарушениями ритма ($r = 0,36$; $p = 0,0354$; 95 % ДИ) по данным ХМ-ЭКГ на вторые сутки после ЧКВ у больных СД. Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и предсердными нарушениями ритма по данным ХМ-ЭКГ на вторые сутки после ЧКВ у больных без СД не прослеживается.

Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP на первые сутки ЧКВ и количеством ОПЭ и ППТ по данным ХМ-ЭКГ на вторые сутки после ЧКВ у больных СД и без СД не прослеживалась.

По результатам обследований пациентов, проведенных через 12 месяцев после ЧКВ, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и индексом ишемии по данным ХМ-ЭКГ у страдающих СД ($r = 0,81$; $p = 0,0001$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,39$; $p = 0,0097$; 95 % ДИ) (табл. 6).

Также, согласно результатам обследований, проведенных через 12 месяцев после ЧКВ, выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и градацией ЖЭС по Лауну – Вольфу по данным ХМ-ЭКГ у больных СД ($r = 0,87$; $p = 0,0001$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,44$; $p = 0,0039$; 95 % ДИ) (табл. 6).

Таблица 6

Table 6

Корреляционные связи между уровнем NT-proBNP через 12 месяцев и результатами ХМ-ЭКГ через 12 месяцев

Correlation links between NT-proBNP level at 12 months and XM-ECG results at 12 months

	Больные ОКС с СД		Больные ОКС без СД	
	г	р	г	р
Индекс ишемии	0,81081	0,0001	0,3946	0,0097
Градация ЖЭС по Лауну – Вольфу у тех, у кого был ЖЭС во 2-е сутки после ЧКВ	0,7685	0,0001	0,5149	0,0084
Длительность немой ишемии	0,8681	0,0001	0,6901	0,0001
ОПЭ	0,4736	0,0745	–0,3571	0,4316
ППЭ	0,5730	0,0407	–0,0926	0,8615
ППТ	–0,3928	0,4411	–	–
Предсердные нарушения ритма	0,6968	0,0001	0,1014	0,5283

При обследовании через 12 месяцев после реперфузии миокарда получена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и длительностью немой ишемии по данным ХМ-ЭКГ у больных ОКС и страдающих СД ($r=0,87$; $p=0,0001$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,69$; $p = 0,0001$; 95 % ДИ).

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP через 12 месяцев и количеством ППЭ по данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев у больных СД ($r = 0,57$ $p = 0,0407$; 95 % ДИ). Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP через 12 месяцев и количеством ППЭ по данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев у больных без СД не прослеживалась.

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP через 12 месяцев и предсердными нарушениями ритма по данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев у больных СД ($r = 0,70$ $p = 0,0001$; 95 % ДИ). Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и предсердными нарушениями ритма при проведении обследования пациентов через 12 месяцев у больных без СД не прослеживалась.

Достоверные корреляционные связи между уровнем NT-proBNP через 12 месяцев и количеством ОПЭ, также как и количеством ППТ, у больных СД и без СД не прослеживались.

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и индексом ишемии по данным ХМ-ЭКГ, проведенного через 12 месяцев, у больных ОКС с СД ($r = 0,58$; $p = 0,0003$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,53$; $p = 0,0004$; 95 % ДИ) (табл. 7).



Таблица 7
Table 7

Корреляционные связи между уровнем NT-proBNP в 1-е сутки ЧКВ и результатами ХМ-ЭКГ через 12 месяцев
Correlation links between the NT-proBNP level on the 1st day of PCI and the results of the ХМ-ECG after 12 months

	Больные ОКС с СД		Больные ОКС без СД	
	г	р	г	р
Индекс ишемии	0,5814	0,0003	0,5235	0,0004
Длительность немой ишемии	0,6101	0,0001	0,6458	0,0001
Градации ЖЭС по ХМ-ЭКГ	0,5762	0,0004	0,3853	0,0117
ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу через 12 месяцев после ЧКВ	0,5796	0,0117	0,6010	0,0051
Предсердные нарушения ритм	0,4985	0,0027	0,0219	0,8918

У больных ОКС с СД ($r = 0,61$; $p = 0,0001$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,65$; $p = 0,0001$; 95 % ДИ) получена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и длительностью немой ишемии по данным ХМ-ЭКГ, проведенного через 12 месяцев.

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ и градацией ЖЭС по Лауну – Вольфу по данным ХМ-ЭКГ, проведенного через 12 месяцев, у больных СД ($r = 0,58$; $p = 0,0004$; 95 % ДИ) и слабая положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки ЧКВ и градацией ЖЭС по Лауну – Вольфу по данным ХМ-ЭКГ, проведенного через 12 месяцев, у больных без СД ($r = 0,39$; $p = 0,0117$; 95 % ДИ).

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ и III- и выше градации ЖЭС по Лауну – Вольфу по данным ХМ-ЭКГ, проведенного через 12 месяцев, у больных СД ($r = 0,58$; $p = 0,0117$; 95 % ДИ) и у больных без СД ($r = 0,60$; $p = 0,0051$; 95 % ДИ).

Выявлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ и предсердными нарушениями ритма по данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев у больных СД ($r = 0,50$; $p = 0,0027$; 95 % ДИ). Достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ и предсердными нарушениями ритма по данным ХМ-ЭКГ через 12 месяцев у больных без СД не прослеживалась.

У больных сахарным диабетом молодого и среднего возраста с инфарктом миокарда, согласно данным холтеровского мониторирования ЭКГ, определяются преждевременные желудочковые экстрасистолы по причине атеросклеротического поражения коронарных артерий. При этом частота ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу по данным ХМ-ЭКГ у больных с СД на 2-е сутки ОКС после ЧКВ достигает 62 %, и у больных без СД – 48 %. Через 12 месяцев после ЧКВ у 26 % больных СД определялись ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу по ХМ-ЭКГ и у больных без СД этот показатель составил 17 %.

Исследование, проведенное под руководством Абдуллаева Р.Ф., в котором было обследовано 44 пациента со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, установили положительную взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и тяжестью желудочковой аритмии и глубиной эпизодов ишемии миокарда у пациентов без явных клинических признаков сердечной недостаточности ($r = 0,76$, $p < 0,01$) [Абдуллаев и др., 2014]. Caglar O. и соавторы обследовали 107 пациентов с СД с ФВ < 45 %, проанализировали данные холтеровского мониторинга ЭКГ и обнаружили, что уровень NT-proBNP повышен у пациентов с СД с аритмией градации 4а и 4б по Лауну – Вольфу, выявили положительную корреляционную связь между уровнем NT-proBNP и количеством преждевременных желудочковых экстрасистол ($r = 0,741$, $p < 0,001$) [Caglar et al., 2017]. Гипертро-

фия левого желудочка и дисфункция левого желудочка являются важными детерминантами прироста уровня NT-proBNP.

Возраст, пол, история ОКС и стентирование в анамнезе, острая сердечная недостаточность, сахарный диабет были связаны с частыми проявлениями ЖЭС и включены в многовариантные модели (табл. 8, модель 1).

Таблица 8

Table 8

Статистически значимые отдельные модели для сердечно-сосудистых биомаркеров, СКФ по MDRD и ИНЛС при ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу у больных ОКС после ЧКВ через 12 мес. Многомерная модель логистической регрессии, n = 76

Statistically significant separate models for cardiovascular biomarkers, eGFR according to MDRD and IMS in VPBs III and higher grades according to Lown-Wolff in patients with ACS after PCI after 12 months. Multivariate logistic regression model, n = 76

	модель 1		модель 2*		модель 3*		модель 4*	
	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p
возраст	1,02 (0,92–1,14)	0,680	1,00 (0,88–1,14)	0,952	0,98 (0,87–1,11)	0,795	1,0 (0,87–1,14)	0,984
пол	4,59 (1,04–20,27)	0,044	3,91 (0,70–21,83)	0,120	3,45 (0,56–21,36)	0,182	6,95 (0,98–49,5)	0,053
стентирование коронарной артерии	0,24 (0,03–2,29)	0,215	0,21 (0,02–2,49)	0,218	0,2 (0,02–2,41)	0,204	0,25 (0,02–2,93)	0,268
сахарный диабет	1,28 (0,68–2,41)	0,444	0,88 (0,42–1,87)	0,749	0,75 (0,33–1,67)	0,475	0,71 (0,31–1,6)	0,407
острая сердечная недостаточность	1,36 (0,50–3,78)	0,546	1,04 (0,38–3,01)	0,946	1,17 (0,41–3,33)	0,769	0,91 (0,3–2,77)	0,863
NT-proBNP			1,00 (1,00–1,00)	0,002	1,00 (1,00–1,00)	0,018	1,00 (1,00–1,00)	0,024
СКФ по MDRD < 60 мл/мин/1,73 м ²					3,7 (0,69–19,91)	0,127		
ИНЛС > 1,6							4,76 (0,93–24,45)	0,062
Примечание: * p < 0,05								

Каждая из моделей включала NT-proBNP (модель 2*), NT-proBNP и СКФ по MDRD < 60 мл/мин/1,73 м² (модель 3*) и NT-proBNP с ИНЛС > 1.6 (модель 4*), затем добавлялась к переменным, включенным в модель 1. Связь между NT-proBNP и ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу оставалась стабильно достоверной в значительной степени (OR = 1,00 [95 % ДИ 1,00 – 1,00], p < 0,003) в разных моделях многомерного анализа. Связь между ЖЭС III градации и выше по Лауну – Вольфу и СКФ по MDRD < 60 мл/мин/1,73 м² (OR = 3,7 [95 % ДИ 0,69–19,91], p = 0,127) или ИНЛС > 1.6 (OR = 4,76 [95 % ДИ 0,93–24,45], p = 0,062) была слабой и статистически не значимой в многомерном анализе (табл. 8).

Результаты данного исследования показывают, что концентрация NT-proBNP связана с повышенным риском как для частых преждевременных желудочковых экстрасистол, так и для сложных желудочковых аритмий, таких как нестабильная желудочковая тахикардия, бигеминия и тригеминия, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что соответствует данным, полученным Skranes B.J. с соавторами [Julia et al., 2016].



У больных ОКС с СД при повышении уровня NT-proBNP в первые сутки после ЧКВ свыше 898 пг/мл чувствительность данного показателя при прогнозировании через 12 месяцев после ЧКВ появления полиморфных желудочковых экстрасистол III градации и выше по Лауну – Вольфу достигает 100 %, специфичность – 80 % (табл. 9).

Таблица 9
Table 9

Диагностическая ценность NT-proBNP в 1-е сутки после ЧКВ как предиктора полиморфных желудочковых экстрасистол III градации и выше по Лауну – Вольфу через 12 месяцев у больных ОКС

Diagnostic value of NT-proBNP on the 1st day after PCI as a predictor of polymorphic ventricular extrasystoles III and higher gradation according to Lown-Wolff after 12 months in patients with ACS

	Больные с СД	Больные без СД
NT-proBNP пг/мл	>898	>1288
Чувствительность %	100 %	43 %
Специфичность %	80 %	89 %

У больных ОКС с СД в первые сутки после ЧКВ при повышении ИНЛС по данным ЭхоКГ свыше 1,68 чувствительность данного показателя при прогнозировании через 12 месяцев после ЧКВ полиморфных желудочковых экстрасистол III градации и выше по Лауну – Вольфу достигает 71 %, специфичность – 81 %.

Таблица 10
Table 10

Диагностическая ценность давности СД как предиктора появления полиморфных желудочковых экстрасистол III градации и выше по Лауну – Вольфу через 12 месяцев у больных ОКС

Diagnostic value of diabetes age as a predictor of the appearance of polymorphic ventricular extrasystoles III and higher gradation according to Lown-Wolff after 12 months in patients with ACS

	Больные с СД
Давность СД, лет	>6
Чувствительность %	89 %
Специфичность %	80 %

У больных ОКС с длительностью течения СД более 6 лет в анамнезе чувствительность к появлению полиморфных желудочковых экстрасистол III градации и выше по Лауну – Вольфу достигает 89 %, специфичность – 80 % (табл. 10).

Заключения и выводы

1. Частота развития желудочковых экстрасистол III–V градации по Лауну – Вольфу в долгосрочном прогнозе среди больных острым коронарным синдромом с сахарным диабетом молодого и среднего возраста выше, чем у больных без сахарного диабета.

2. Частота развития предсердных экстрасистол в долгосрочном прогнозе среди больных острым коронарным синдромом с сахарным диабетом молодого и среднего возраста выше, чем у больных без сахарного диабета.

3. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и количеством желудочковых экстрасистол III–V градацией по Лауну – Вольфу у больных острым коронарным синдромом с сахарным диабетом в долгосрочном прогнозе.

4. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в первые сутки после реперфузии миокарда и длительностью ишемии по ХМ-ЭКГ через 12 месяцев у больных острым коронарным синдромом с сахарным диабетом.

5. По результатам многомерной модели логистической регрессии установлено, что высокий уровень NT-proBNP (> 898 пг/мл) в первые сутки у больных острым коронарным синдромом после ЧКВ может быть использован как независимый фактор риска развития желудочковых экстрасистол III–V градации в долгосрочном прогнозе.

Список литературы

1. Абдуллаев Р.Ф., Меликов А.А., Гусейнзаде Р.Р., Гарамамедли С.Я. 2014. Оценка связи уровня мозгового натрийуретического пептида при стабильной стенокардии с желудочковыми аритмиями и ишемией миокарда. В кн.: Российского национального конгресса кардиологов. Казань: 41.
2. Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. 2015. Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 11 (4): 426–430.
3. Бинеева М.Н. 2019. Перинатальная гипоксия и диастолическая функция миокарда новорожденных. Российский кардиологический журнал. 24 (S2): 23–24.
4. Гиривенко А.И., Низов А.А. 2013. Вариабельность ритма сердца у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от проводимой терапии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 123 (8): 74–77.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. 2015. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 18 (3): 5–23.
6. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. 2016. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клиничко-инструментальная оценка. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 3 (16): 94–99.
7. Душина А.Г. Либис Р.А. 2017. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Альманах клинической медицины. 45 (3): 247–253.
8. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. 2015. Возможности диагностики кардиальной нейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 133 (2): 67–72.
9. Ибатов А.Д. 2019. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. В кн.: Российский кардиологический журнал. Екатеринбург: 24–25.
10. Логачева И.В., Баранцева Н.Г. 2013. Динамика основных параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Казанский медицинский журнал. 94 (2): 176–180.
11. Никитина Е.А., Чичерина Е.Н., Елсукова О.С. 2016. Особенности вариабельности сердечного ритма и циркадного индекса у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2 типа на фоне коморбидной патологии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 145 (6): 16–19.
12. Сабитова О.В., Какорин С.В. 2012. Нарушения ритма и проводимости у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа. В кн.: Сборник материалов V Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2012». М.: 17.
13. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Денисова А.Г., Морозова О.И. 2015. Клиничко-инструментальный анализ желудочковых нарушений ритма при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Проблемы Эндокринологии. 61 (2): 21–27.
14. Caglar Ozmen, Ali Deniz, Onur S. Deveci, Caglar E. Cagliyan, Aziz İ. Celik, İbrahim Yildiz, Pinar Ö. Yildiz, Mesut Demir, Mehmet Kanadası. 2017. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. Clin. Invest. Med. 40: E219 – E227.
15. Julia Brox Skranes, Gunnar Einvik, Silje Kjekka Namtvedt, Anna Randby, Harald Hrubos-Strøm, Jon Brynildsen, Tor-Arne Hagve, Virend K. Somers, Helge Røsjø, Torbjørn Omland. 2016. Biomarkers of cardiovascular injury and stress are associated with increased frequency of ventricular ectopy: a population-based study. BMC Cardiovasc. Disord. 16 (1): 233.



16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 16 (3): 233–70.
17. Maier B., Thimme W., Kallischnigg G., Graf-Bothe C., Röhnisch J.U., Hegenbarth C., Theres H. 2006. Berlin Myocardial Infarction Registry. Does Diabetes Mellitus Explain the Higher Hospital Mortality of Women with Acute Myocardial Infarction? Results from the Berlin Myocardial Infarction Registry. *J. Investig. Med.* 54 (3): 143–151.
18. Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., et al., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Mackey R.H., Magid D.J., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R. 3rd, Moy C.S., Mussolino M.E., Neumar R.W., Nichol G., Pandey D.K., Paynter N.P., Reeves M.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. 2014. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 129 (3): 399–410.
19. Omland T. 2008. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit. Care. Med.* 36 (1 Suppl): S17–27.
20. Sima A.A., Thomas P.K., Ishii D., Vinik A. 1997. Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 40 Suppl 3: B 74–77.
21. Torbjørn Omland, James A. de Lemos, David A. Morrow, Elliot M. Antman, Christopher P. Cannon, Christian Hall, Eugene Braunwald. 2002. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 89 (4): 463–5.

References

1. Abdullaev R.F., Melikov A.A., Guseynzade R.R., Garamamedli S.Ya. 2014. Kazan': 41. Otsenka svyazi urovnya mozgovogo natriureticheskogo peptida pri stabil'noy stenokardii s zheludochkovymi aritmijami i ishemiei miokarda [Assessment of the relationship between the level of brain natriuretic peptide in stable angina pectoris with ventricular arrhythmias and myocardial ischemia]. V kn: Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov. (in Russian).
2. Ahmedova Je.B., Mardanov B.U., Mamedov M.N. 2015. Opredelenie narusheniĭ vegetativnoj nervnoj sistemy v kardiologicheskoy praktike: fokus na analiz variabel'nosti serdechnogo ritma [Disorders of the autonomic nervous system in the cardiology practice: focus on the analysis of heart rate variability]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 11 (4): 426–430 (in Russian).
3. Bineeva M.N. 2019. Perinatal'naja gipoksija i diastolicheskaja funkciya miokarda novorozhdennyh [Perinatal hypoxia and diastolic function of the myocardium of newborns]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 24 (S2): 23–24 (in Russian).
4. Girivenko A.I., Nizov A.A. 2013. Variabel'nost' ritma serdca u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom v zavisimosti ot provodimoj terapii [Heart rate variability in patients with acute coronary syndromes according to treatment]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* 123 (8): 74–77 (in Russian).
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. 2015. Gosudarstvennyj registr saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya [Heart rate variability in patients with acute coronary syndromes according to treatment]. *Saharnyj diabet.* 18 (3): 5–23 (in Russian).
6. Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnjakova N.V. 2016. Strukturno-funkcional'noe remodelirovanie serdca pri saharnom diabete: kliniko-instrumental'naja ocenka [Structural and functional heart remodeling in diabetes mellitus: clinical and instrumental evaluation]. *Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie.* 3 (16): 94–99 (in Russian).
7. Dushina A.G., Libis R.A. 2017. Pozdnie potencialy zheludochkov u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju s sohranennoj frakciej vybrosa. [Late ventricular potentials in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction]. *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 45 (3): 247–253 (in Russian).

8. Elsukova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. 2015. Vozmozhnosti diagnostiki kardial'noj nejropatii u bol'nyh s saharnym diabetom 2 tipa i komorbidnoĭ patologiej [Facilities of cardiac neuropathy diagnostics in patients suffering from diabetes mellitus type 2 and comorbid pathology]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 133 (2):67–72 (in Russian).
9. Ibatov A.D. 2019. Pokazateli variabel'nost' ritma serdtsa u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i metabolicheskim sindromom [Indicators of heart rate variability in patients with ischemic heart disease with chronic heart failure and metabolic syndrome]. In: *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. Ekaterinburg*: 24–25 (in Russian).
10. Logacheva I.V., Baranceva N.G. 2013. Dinamika osnovnykh parametrov holterovskogo monitorirovaniya jelektrokardiogrammy u bol'nykh infarktomyokarda s zheludochkovymi narusheniyami ritma serdca [Change of the main parameters of 24-hour ekg monitoring in patients with myocardial infarction associated with ventricular arrhythmias]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 94 (2): 176–180 (in Russian).
11. Nikitina E.A., Chicherina E.N., Elsukova O.S. 2016. Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma i sirkadnogo indeksa u pacientov s ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST i saharnym diabetom 2 tipa na fone komorbidnoĭ patologii [Heart rate variability and circadian index in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome, type 2 diabetes mellitus and comorbid pathology]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 145 (6):16–19 (in Russian).
12. Sabitova O.V., Kakorin S.V. 2012. Narusheniya ritma i provodimosti u bol'nykh s postinfarktym kardiosklerozom i saharnym diabetom 2 tipa [Rhythm and conduction disorders in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes mellitus]. V kn: *Sbornik materialov V Vserossiyskogo foruma «Voprosy neotlozhnoy kardiologii – 2012»*. M.: 17 (in Russian).
13. Tatarchenko I.P., Pozdnjakova N.V., Denisova A.G., Morozova O.I. 2015. Kliniko-instrumental'nyĭ analiz zheludochkovykh narushenij ritma pri diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh saharnym diabetom 2-go tipa [The clinical and instrumental analysis of ventricular rhythm disturbances in the patients with type 2 diabetes mellitus suffering from diastolic cardiac insufficiency]. *Problemy Jendokrinologii*. 61 (2): 21–27 (in Russian).
14. Caglar Ozmen, Ali Deniz, Onur S. Deveci, Caglar E. Cagliyan, Aziz İ. Celik, İbrahim Yildiz, Pinar Ö. Yildiz, Mesut Demir, Mehmet Kanadası. 2017. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. *Clin. Invest. Med.* 40: E219 – E227.
15. Julia Brox Skranes, Gunnar Einvik, Silje Kjeka Namtvedt, Anna Randby, Harald Hrubos-Strøm, Jon Brynildsen, Tor-Arne Hagve, Virend K. Somers, Helge Røsjø, Torbjørn Omland. 2016. Biomarkers of cardiovascular injury and stress are associated with increased frequency of ventricular ectopy: a population-based study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 16 (1): 233.
16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afalalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 16 (3): 233–70.
17. Maier B., Thimme W., Kallischnigg G., Graf-Bothe C., Röhnisch J.U., Hegenbarth C., Theres H. 2006. Berlin Myocardial Infarction Registry. Does Diabetes Mellitus Explain the Higher Hospital Mortality of Women with Acute Myocardial Infarction? Results from the Berlin Myocardial Infarction Registry. *J. Investig. Med.* 54 (3): 143–151.
18. Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., et al., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Mackey R.H., Magid D.J., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R. 3rd, Moy C.S., Mussolino M.E., Neumar R.W., Nichol G., Pandey D.K., Paynter N.P., Reeves M.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. 2014. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 129 (3): 399–410.
19. Omland T. 2008. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit. Care. Med.* 36 (1 Suppl): S17–27.



20. Sima A.A., Thomas P.K., Ishii D., Vinik A. 1997. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 40 Suppl 3: B 74–77.

21. Torbjørn Omland, James A. de Lemos, David A. Morrow, Elliot M. Antman, Christopher P. Cannon, Christian Hall, Eugene Braunwald. 2002. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 89 (4): 463–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Ван Чжэмин, врач отделения кардиологии Первой больницы при Первом Шаньдунском медицинском университете, г. Цзинань, КНР; аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Асафьева Елена Анатольевна, врач функциональной диагностики СПб ГБУЗ Городская Покровская больница, г. Санкт-Петербург, Россия

Макеева Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Wang Zheming, cardiologist, Department of Cardiology, First Hospital of Shandong First Medical University, Jinan city, CHINA; postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Cardiology. M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Elena A. Asafieva, doctor of functional diagnostics, St. Petersburg City Pokrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russia

Tatiana I. Makeeva, doctor of Medical Sciences, professor of Department of Hospital Therapy and Cardiology. M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

УДК 616.61-007.23

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548

Структурно-функциональные изменения почек и их влияние на сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов

Н.И. Головина, Ю.А. Лыков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

Россия, г. Белгород, 308015, ул. Победы, д. 85

E-mail: 797375@bsu.edu.ru

Аннотация. В последние годы во всем мире отмечается увеличение продолжительности жизни. Старение человека связано с молекулярными, структурными и функциональными изменениями в различных системах органов. Почки также в процессе нормального физиологического старения претерпевают прогрессирующее снижение функций, макроскопические и микроскопические гистологические изменения. С возрастом вследствие увеличения распространенности нефросклероза, атрофии и фиброза канальцев уменьшается количество функционирующих клубочков. Среди макроанатомических структурных изменений выделяют уменьшение объема коркового вещества и многочисленные вариации количества и размеров кист, обнаруживаемых при помощи визуализирующих методов обследования. Изменения при нормальном старении имеют важное значение в клинической практике. На фоне угнетения репаративных возможностей пожилые люди более предрасположены к острому повреждению и хроническим заболеваниям почек, усугублению течения хронической болезни почек. Основной причиной смертности и наиболее распространенной сопутствующей патологией среди пациентов с поражением почек являются сердечно-сосудистые заболевания. Последовательное прогрессирующее снижение почечной функции в пожилом возрасте в совокупности с другими факторами риска вызывает увеличение постнагрузки желудочков сердца, нарушение коронарной перфузии, ишемию миокарда, что, следовательно, приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем обзоре мы определили наиболее характерные структурно-функциональные изменения почек у пожилых пациентов и их влияние на сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: старение, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Головина Н.И., Лыков Ю.А. 2020. Структурно-функциональные изменения почек и их влияние на сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 539–548. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548.

Structural and functional changes in the kidneys and their effect on cardiovascular risk in elderly patients

Natalya I. Golovina, Yury A. Lykov

Belgorod National Research University,

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: 797375@bsu.edu.ru

Abstract. Like other organ systems, the kidneys also go through process of normal senescence, including both anatomical and physiological changes. Normal physiological aging is characterized by the expected age-related changes in the kidneys. With age, the kidneys are subject to structural changes, for example, there is a decrease in the number of functional glomeruli due to an increase in the prevalence of nephrosclerosis (atherosclerosis, glomerulosclerosis, atrophy of the tubules with interstitial fibrosis) and to some extent compensatory hypertrophy of the remaining nephrons. Older age is also associated with reduced cortical volume, increased medullary, and larger and more numerous renal cysts. Changes in normal aging are important in clinical practice. Against the background of suppression of reparative



capabilities, the elderly are more prone to acute damage and chronic kidney disease, aggravation of the course of chronic kidney disease. The elderly have less renal functional reserve when they do actually develop chronic kidney disease and they are also at higher risk for acute kidney injury. Cardiovascular disease is a leading cause of death and a common comorbidity among patients with kidney disease. In this review, we have identified the most characteristic structural and functional changes in the kidneys in elderly patients and their impact on cardiovascular risk.

Keywords: aging, chronic kidney disease, cardiovascular risk.

For citation: Golovina N.I., Lykov Yu.A. 2020. Structural and functional changes in the kidneys and their effect on cardiovascular risk in elderly patients. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 539–548 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548.

Введение

Старение организма – это естественный, прогрессирующий и неизбежный биологический процесс, характеризующийся постепенным снижением функций на клеточном уровне, а также прогрессирующими структурными изменениями многих систем и органов. В отличие от болезней, в процессе старения происходят более предсказуемые возрастные изменения инволютивного характера. Скорость физиологического снижения функций увеличивается после достижения человеком определенного возраста. В почках, как и в других системах органов, также происходят анатомические и функциональные изменения. В ходе нормального старения почек возникает необходимость дифференцировать эти изменения от проявлений часто встречающихся у пожилых людей заболеваний, таких как диабетическая нефропатия [Russo et al., 2018]. Более тщательного подхода требуют ситуации, при которых нормальное физиологическое старение органа сочетается с опосредованными болезнью структурными и функциональными изменениями. Два анатомически и физиологически различных процесса, имеющих у пожилых людей, могут значительно изменить скорость инволюции органа, истощить функциональный резерв и повышают риск развития острого повреждения почек.

Более 15 последних лет растущий научный интерес в области геронтологии и гериатрии представляют почки и их старение. Широкое внедрение определения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) вместо сывороточного креатинина для оценки функции почек в сочетании с принятием абсолютного (не калиброванного по возрасту) порога для определения хронической болезни почек (ХБП) только на основе значений СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) привело к увеличению числа пожилых людей с диагнозом ХБП. Среднее значение СКФ среди лиц старше 70 лет находится на уровне или ниже общепринятого порога <60 мл/мин/1,73 м², используемого для определения ХБП [Abdulkader et al., 2017]. Пожилые люди представляют собой уникальную популяцию, в которой для определения ХБП изолированное и стойкое (более 3 месяцев) снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² не является обязательным. Однако снижение функции почек при нормальном старении имеет клиническое значение, например, для расчета дозировки лекарственных средств, отбора доноров для трансплантации почек, риска ХБП и острого повреждения почек с потерей почечных резервов.

У людей пожилого возраста за сложностями оценки СКФ и выявления ХБП скрывается основная структурная патология. При проведении компьютерной томографии (КТ) почек у данной группы пациентов часто выявляются кистозные изменения, уменьшение объема коркового вещества, атеросклероз почечных артерий [Hommos et al., 2017]. В свою очередь по результатам биопсии почек более распространенными становятся гломерулосклероз [Denic et al., 2016], интерстициальный фиброз, артериосклероз, артериальный гиалиноз, и в меньшей степени – гипертрофия нефронов [Elsherbiny et al., 2014].

Актуальным остается вопрос о соотношении вышеописанных структурных и функциональных особенностей почек при старении и сердечно-сосудистого риска. У пациентов старше 65 лет, которые представляют быстро растущий сегмент популяции развивающихся стран, на фоне высокой сердечно-сосудистой смертности наблюдается рост заболеваемости ХБП и ее терминальной стадии. Развитие ХБП связывают с повышением распространенности факторов риска: артериальная гипертензия, протеинурия, гиперурикемия. Следовательно, у пожилых людей с заболеваниями почек сердечно-сосудистый риск сопоставим с прогрессированием хронической почечной недостаточности.

Данный обзор нацелен на определение ключевых структурно-функциональных характеристик почек у пациентов пожилого возраста для дальнейшей корректной интерпретации их влияния на сердечно-сосудистый риск.

Основная часть

Теория старения вследствие накопления повреждений, нанесенных свободными радикалами с течением времени впервые была предложена биохимиком Д. Харманом в 1950-х годах. Почти семь десятилетий назад ученый предположил, что индуцированное свободными радикалами накопление окислительного стресса и повреждений на клеточном уровне является основной причиной старения и главным определяющим фактором продолжительности жизни. В настоящее время изучается роль окислительного стресса у пациентов пожилого возраста в патогенезе различных заболеваний, например, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Osipova et al., 2020].

Независимо от точного молекулярного механизма старения, изменения на клеточном уровне постепенно приводят к нарушениям в различных тканях и органах, в том числе и в почках. Процесс старения оказывает воздействие на основную структуру и функцию клеток почек, что приводит к снижению СКФ, нарушению проницаемости капиллярной стенки в клубочках, повышению восприимчивости подоцитов к повреждению и апоптозу, изменению канальцевой реабсорбции и концентрации мочи, а также к расстройству метаболизма почечных гормонов и биологически активных молекул [Denic et al., 2017]. Одну из важнейших функций проницаемости капилляров и поддержания структурной целостности клубочков играют клетки-подоциты, которые в процессе старения претерпевают изменения. Считается, при прогрессирующем уменьшении количества подоцитов в совокупности со снижением их способности к репарации и регенерации приводит к ухудшению целостности мембраны клубочков и функционирования в целом. Впоследствии это отражается как на СКФ всей почки, так и на проницаемости альбумина на уровне отдельного нефрона [Schmitt, Melk, 2017].

Последствиями старения почек являются структурные изменения, затрагивающие не только клубочки, канальцы и интерстиций, но также и сосудистую сеть. Еще в 1973 году группа ученых обнаружила снижение числа несклерозированных клубочков, нарушение функции канальцев, сосудистые изменения и увеличение частоты канальцевых дивертикулов у здоровых пожилых людей. К настоящему времени представлены результаты многолетних наблюдений здоровых потенциальных доноров почек, которые проходили комплекс лабораторных и инструментальных обследований перед трансплантацией. Благодаря этим исследованиям получена уникальная информация как о структурных, так и о функциональных изменениях, происходящих при нормальном старении.

Структурные изменения в стареющей почке можно подразделить на две категории, основанных на различных методиках диагностики заболеваний: морфологическое исследование по результатам биопсии и визуализирующее обследование – компьютерная томография.

При биопсии почки основные изменения, наблюдаемые в пожилом возрасте, включают нефросклероз и гипертрофию нефронов.



Микроскопическое исследование позволяет обнаружить основные признаки нефросклероза, которые включают гломерулосклероз, атрофию канальцев, интерстициальный фиброз и артериосклероз (фиброинтимальное утолщение). Атеросклероз мелких артерий в почках приводит к ишемическому повреждению нефронов, при прогрессировании которого развивается гломерулосклероз и атрофия канальцев. Основными признаками ишемических изменений клубочка являются перикапсулярный фиброз и постепенное утолщение базальной мембраны. В результате нарушения баланса между образованием и разрушением внеклеточного матрикса в клубочке пространство капсулы Боумена постепенно заполняется матриксоподобным гиалиновым материалом [Okabayashi et al., 2019]. Последующее разрушение клубочков приводит к их склерозированию. В конечном итоге склерозированные клубочки могут быть полностью атрофированы вплоть до размера, неидентифицируемого на стандартных биопсийных срезах почек [O'Sullivan et al., 2017]. Кроме этого, часть канальцев также подвержена фиброзу, что согласуется с имеющимися данными об усугублении фибротических процессов при постарении пациентов [Осипова и др., 2016; Humphreys, 2018; Осипова и др., 2020].

Развитие склероза клубочков в пожилом возрасте отражено в нескольких исследованиях. Так, например, среди здоровых живых доноров почек наблюдался рост распространенности клубочкового склерозирования пропорционально увеличению возраста: в самой молодой группе доноров почек (18–29 лет) оно составляло 19 %, тогда как в самой старшей возрастной группе (70–77 лет) – 82 %.

Клубочковая и канальцевая дисфункция являются преддикторами гипертрофии нефронов при сахарном диабете и ожирении [Chagnac et al., 2019]. Можно считать верным предположение о том, что с возрастом развивается компенсаторная гипертрофия в оставшихся функционирующих нефронах. Проведенные исследования подтверждают увеличение среднего размера клубочков с возрастом [Hodgin et al., 2015]. В результате оценки гипертрофии нефронов у доноров почек выяснилось, что средняя площадь канальцев была выше в соответствии с возрастом, а плотность клубочков – ниже [Elsherbiny et al., 2014]. По мере гипертрофии увеличивается расстояние между клубочками, тем самым уменьшается их профильная (поперечная) плотность. Высокая плотность клубочков в биоптатах, имеющих >10 % склеротических клубочков, свидетельствует о том, что при значительно выраженном нефросклерозе атрофия нефронов с возрастом вызывает уменьшение расстояния между клубочками.

Гипертрофия нефронов ассоциируется с некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение и гиперурикемия, которые становятся более распространенными среди лиц старше 60 лет. Важно отметить, что более пожилой возраст, независимо от сопутствующих заболеваний, гораздо сильнее коррелирует с нефросклерозом, чем с гипертрофией нефронов [Elsherbiny et al., 2014].

В каждой почке имеется приблизительно от 700 тыс. до 1,8 млн функционирующих нефронов. Однако их количество постепенно уменьшается по мере старения и сопутствующего ему нефросклероза [Tan et al., 2010; Glassock et al., 2017]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что люди с низкой массой тела при рождении имеют более низкий уровень нефронов, что ускоряет их возрастное снижение функции почек, приводящее к более раннему развитию гипертонической болезни, ХБП и терминальной стадии заболевания почек [Chevalier, 2019]. Таким образом, малое количество нефронов при рождении может способствовать риску заболевания почек в пожилом возрасте.

Основные изменения, связанные со старением, обнаруживаемые при проведении компьютерной томографии, включают уменьшение объема коркового вещества и наличие кист и опухолей, чаще доброкачественных.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволяют достаточно точно оценить размеры почек. Обнаружено, что у обоих полов толщина паренхимы почек снижается на 10 % в более старшем возрасте. В популяции в возрасте от 18 до 75 лет раз-

меры почек остаются относительно стабильными в возрасте до 50 лет, а затем отмечается их уменьшение после достижения этого возраста. Снижение размеров почек в этом случае согласуется с гипертрофией оставшихся функционирующих нефронов, которые не способны адекватно компенсировать потерю объема при нефросклерозе [Charlton et al., 2020].

Исследования выявили значительную распространенность кистозных изменений почек в группе пациентов пожилого возраста [Hommos et al., 2017]. Это согласуется с выводом о том, что при старении происходит увеличение частоты возникновения простых кист [Ozdemir, Карису, 2017]. Даже среди здоровых пожилых людей существует корреляция кист коркового и мозгового вещества с ожирением, мужским полом, высоким артериальным давлением и альбуминурией.

К другим изменениям паренхимы, распространенность которых также увеличивается при нормальном старении, относятся кальцификация паренхимы, кортикальное очаговое склерозирование, фибромышечная дисплазия и атеросклероз почечных артерий без стеноза.

СКФ является основным показателем, используемым для оценки функционального состояния почек. Достоверного способа непосредственно оценить СКФ одного нефрона в настоящее время нет. СКФ одного нефрона в среднем должна соответствовать СКФ всей почки, поделенной на число функционирующих клубочков. Однако существует вероятность, что с возрастом нефросклероз увеличивает гетерогенность СКФ отдельных нефронов. В силу того, что исследование биоптата и КТ-ангиография почек не выполняются рутинно у большинства пациентов, для выявления возрастных изменений паренхимы почек важное значение имеет определение СКФ.

Концепция возрастного снижения СКФ подтверждается в работах по изучению функциональных особенностей почек. Среди здоровых людей наблюдается линейное снижение СКФ после 30 лет. К 90 годам СКФ снижается в среднем на 46 % по сравнению с таковой у молодых людей, а среднегодовое снижение клиренса креатинина составляет 0,75 мл/мин [Denic et al., 2016]. В когорте потенциальных доноров почек наблюдалось снижение СКФ на уровне -6,3 мл/мин/декада. Для СКФ как физиологического параметра существует нормальная вариация и возрастные референтные диапазоны.

Несколько исследований были посвящены изучению связи между нефросклерозом и снижением СКФ. Выяснилось, что нефросклероз ассоциируется с экскрецией альбумина с мочой, ночным артериальным давлением и гипертонической болезнью, но не со СКФ [Hughson et al., 2020]. Имеются доказательства того, что атрофия коркового вещества при старении связана с тем же процессом, который вызывает снижение СКФ, хотя все еще существуют факторы, способствующие снижению СКФ независимо от снижения объема коркового вещества. Существует предположение о том, что некоторое возрастное снижение СКФ может быть проявлением снижения потребления белка, поскольку оно часто встречается у пожилых людей.

Стратегия диагностики ХБП, внедренная в реальную клиническую практику, значительно повысила осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения [Свиридова и др., 2013]. Для достижения этой цели одну из наиболее важных ролей играет использование категории СКФ для стратификации риска различных исходов, осложнений и сердечно-сосудистых событий у больных ХБП [Моисеев и др., 2014].

Согласно клиническим рекомендациям 2019 года [Клинические рекомендации: хроническая болезнь почек (ХБП), 2019] и рекомендациям KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2017], ХБП устанавливается при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², которая сохраняется в течение 3 месяцев или дольше, даже при отсутствии каких-либо подтверждающих данных о повреждении почек (например, аномальная альбуминурия). Формулы MDRD и CKD-EPI, используемые для расчета СКФ, завышают распространенность ХБП среди людей пожилого возраста. Это может быть связано с тем,



что у здоровых людей вследствие более высокой мышечной массы СКФ выше при том же уровне креатинина в сыворотке крови, что и у пациентов с ХБП. Таким образом, как нормальное возрастное снижение СКФ, так и недооценка СКФ с помощью уравнений у здоровых взрослых пациентов приводят к завышенной диагностике ХБП у пожилых людей.

Анализ когорт, которые включали более чем 2 млн человек, позволяет сделать вывод о том, что СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² является порогом, который следует использовать во всех возрастных группах для определения ХБП. Однако при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² пожилые люди имеют более высокий риск смертности и развития почечной недостаточности [Glasscock, Rule, 2016].

При лечении пациентов пожилого возраста важное клиническое значение имеет понимание нормального старения организма. С учетом повышения возраста требуется коррекция дозы лекарственных препаратов, экскретируемых почками, а также следует соблюдать осторожность при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и рентген-контрастных веществ. Нефросклероз приводит к снижению функционального резерва нефронов, что повышает риск острого повреждения почек и более тяжелых проявлений прогрессирования ХБП у пожилых пациентов. Тем не менее снижение функциональных возможностей почек оказывает незначительное влияние на ожидаемую продолжительность жизни. Так, обнаружено, что здоровые доноры старше 70 лет имели более низкий уровень смертности по сравнению со здоровыми группами контроля.

Структурно-функциональные изменения, характерные для физиологического старения почек, сочетаются с риском сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. За последние десятилетия отмечается тенденция роста неблагоприятных исходов ХБП у пожилых пациентов вследствие сердечно-сосудистых событий. Таким образом, возраст и функция почек являются двумя основными характеристиками в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому у людей пожилого возраста необходима дополнительная оценка функционального состояния почек.

Заключение

Нормальное физиологическое старение почек характеризуется прогрессивно нарастающим нефросклерозом в сочетании со снижением клубочковой функции. Снижение объема коркового вещества компенсируется гипертрофией нефронов, наиболее выраженной в мозговом веществе. После достижения пациентами 50-летнего возраста эта компенсация становится менее адекватной и общий объем почек начинает снижаться. Возрастное снижение СКФ в полной мере не объясняется нефросклерозом и снижением объема коркового вещества. Установленные значения показателей СКФ для диагностики ХБП не учитывают структурно-функциональные особенности почек при нормальном старении. В пожилом возрасте снижение функции почек сопряжено с повышенным сердечно-сосудистым риском. В клинической практике ведения пациентов пожилого возраста важную значимость для снижения риска смертности представляют нефро- и кардиопротективные методы лечения и профилактики.

Список источников

1. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации: хроническая болезнь почек (ХБП), 2019.

Список литературы

1. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазо-

ва И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. 2014. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. (8): 7–37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

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): 188–194.

3. Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Власенко М.А., Власенко О.А. 2016. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечная недостаточность. 5 (98): 357–364.

4. Свиридова М.С., Ефремова О.А., Камышников Л.А. 2013. Распространенность хронической болезни почек I–III стадий в Белгородской области. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 4 (147): 182–186.

5. Abdulkader R.C.R.M., Burdmann E.A., Lebrão M.L., Duarte Y.A.O., Zanetta D.M.T. 2017. Dec 19. Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. PLoS One.; 12 (12): e0189935. doi: 10.1371/journal.pone.0189935.

6. Chagnac A., Zingerman B., Rozen-Zvi B., Herman-Edelstein M. 2019. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. Nephron. 143 (1): 38–42. doi: 10.1159/000499486.

7. Charlton J.R., Xu Y., Wu T., deRonde K.A., Hughes J.L., Dutta S., Oxley G.T., Cwiek A., Cathro H.P., Charlton N.P., Conaway M.R., Baldelomar E.J., Parvin N., Bennett K.M. 2020. Sep 8. Magnetic resonance imaging accurately tracks kidney pathology and heterogeneity in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease. Kidney Int.: S0085–2538 (20) 31045–0. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.021.

8. Chevalier R.L. 2019 Jul. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. Semin Cell. Dev. Biol. 91: 119–131. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.05.024.

9. Denic A., Alexander M.P., Kaushik V., Lerman L.O., Lieske J.C., Stegall M.D., Larson J.J., Kremers W.K., Vrtiska T.J., Chakker A.H., Poggio E.D., Rule A.D. 2016. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. Am. J. Kidney Dis. 68 (1): 58–67. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.029.

10. Denic A., Glasscock R.J., Rule A.D. 2016. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney Adv. Chronic. Kidney. Dis. 23 (1): 19–28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.

11. Denic A., Lieske J.C., Chakker A.H., Poggio E.D., Alexander M.P., Singh P., Kremers W.K., Lerman L.O., Rule A.D. 2017. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. J. Am. Soc. Nephrol. 28 (1): 313–320. doi: 10.1681/ASN.2016020154.

12. Elsherbiny H.E., Alexander M.P., Kremers W.K., Park W.D., Poggio E.D., Prieto M., Lieske J.C., Rule A.D. 2014. Nephron hypertrophy and glomerulosclerosis and their association with kidney function and risk factors among living kidney donors. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 9 (11): 1892–902. doi: 10.2215/CJN.02560314.

13. Glasscock R., Denic A., Rule A.D. 2017. When kidneys get old: an essay on nephrogeriatrics. J. Bras. Nefrol. 39 (1): 59–64. Portuguese, English. doi: 10.5935/0101-2800.20170010.

14. Glasscock R.J., Rule A.D. 2016. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. Nephron. 134 (1): 25–9. doi: 10.1159/000445450.

15. Hodgin J.B., Bitzer M., Wickman L., Afshinnia F., Wang S.Q., O'Connor C., Yang Y., Meadowbrooke C., Chowdhury M., Kikuchi M., Wiggins J.E., Wiggins R.C. 2015. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. J. Am. Soc. Nephrol. 26 (12): 3162–78. doi: 10.1681/ASN.2014080752.

16. Hommos M.S., Glasscock R.J., Rule A.D. 2017. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. J. Am. Soc. Nephrol. 28 (10): 2838–2844. doi: 10.1681/ASN.2017040421.

17. Hughson M.D., Hoy W.E., Bertram J.F. 2020. Progressive Nephron Loss in Aging Kidneys: Clinical-Structural Associations Investigated by Two Anatomical Methods. Anat. Rec. (Hoboken). 303 (10): 2526–2536. doi: 10.1002/ar.24249.



18. Humphreys B.D. 2018. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 10; 80: 309–326. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
20. O'Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. 2017. Renal Aging: Causes and Consequences. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (2): 407–420. doi: 10.1681/ASN.2015121308.
21. Okabayashi Y., Tsuboi N., Kanzaki G., Sasaki T., Haruhara K., Koike K., Takahashi H., Ikegami M., Shimizu A., Yokoo T. Aging Vs. 2019. Hypertension: An Autopsy Study of Sclerotic Renal Histopathological Lesions in Adults With Normal Renal Function. *Am. J. Hypertens.* 11; 32 (7): 676–683. doi: 10.1093/ajh/hpz040.
22. Osipova O.A., Gosteva E.V., Shepel R.N., Belousova O.N., Tsurikova L.V., Petrichko T.A. 2020. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. *Journal of critical reviews (JCR).* 7 (15): 14–21.
23. Ozdemir A.A., Kapucu K. 2017. The relationship between simple renal cysts and glomerular filtration rate in the elderly. *Int. Urol. Nephrol.* 49 (2): 313–317. doi: 10.1007/s11255-016-1414-9.
24. Russo G.T., De Cosmo S., Viazzi F., Mirijello A., Ceriello A., Guida P., Giorda C., Cucinotta D., Pontremoli R., Fioretto P. 2018. AMD-Annals Study Group. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr.* 18 (1): 38. doi: 10.1186/s12877-018-0732-4.
25. Schmitt R., Melk A. 2017. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int.* 92 (3): 569–579. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.036.
26. Tan J.C., Busque S., Workeneh B., Ho B., Derby G., Blouch K.L., Sommer F.G., Edwards B., Myers B.D. 2010. Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney Int.* 78 (7): 686–92. doi.org/10.1038/ki.2010.128.

References

1. Moiseev V.S., Muhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villeval'de S.V., Efremovceva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvecov M.Yu., Shestakova M.V., Arutyunov G.P., Bojcov S.A., Galyavich A.S., Grinshtejn Yu.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Yu.A., Kayukov I.G., Kotovskaya Yu.V., Kuharchuk V.V., Martynov A.I., Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolkov V.I., Rozhinskaya L.Ya., Tereshchenko S.N., Fomin V.V., Hirmanov V.N., Chazova I.E., Shmihalova M.Sh., Shilov E.M., Shlyaheto E.V., Shutov A.M. 2014. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaya bolezn' pochk: strategii kardio-nefroprotekcii [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* (8): 7–37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 (in Russian).
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 serdechnoj nedostatochnost'yu s promezhutochnoj frakciej vybroza na fone ishemicheskoy boleznj serdca v starshih vozrastnyh gruppah [The influence of pharmacotherapy on the dynamics of collagen metabolism markers in patients with chronic heart failure with intermediate ejection fraction against the background of coronary heart disease in older age groups]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 19 (5): 188–194 (in Russian).
3. Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shekhovcova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. 2016. Patomorfologicheskie mekhanizmy regulyacii obrazovaniya miokardial'nogo fibroza u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu na fone ishemicheskoy boleznj serdca [Pathomorphological mechanisms of regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure on the background of ischemic heart disease]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 5 (98): 357–364 (in Russian).
4. Sviridova M.S., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. 2013. Rasprostranennost' hronicheskoy boleznj pochk I–III stadij v Belgorodskoj oblasti [Prevalence of Stage I–III Chronic Kidney Disease in the Belgorod Region]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya.* 4 (147): 182–186 (in Russian).

5. Abdulkader R.C.R.M., Burdmann E.A., Lebrão M.L., Duarte Y.A.O., Zanetta D.M.T. 2017. Dec 19. Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. *PLoS One.*; 12 (12): e0189935. doi: 10.1371/journal.pone.0189935.
6. Chagnac A., Zingerman B., Rozen-Zvi B., Herman-Edelstein M. 2019. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron.* 143 (1): 38–42. doi: 10.1159/000499486.
7. Charlton J.R., Xu Y., Wu T., deRonde K.A., Hughes J.L., Dutta S., Oxley G.T., Cwiek A., Cathro H.P., Charlton N.P., Conaway M.R., Baldelomar E.J., Parvin N., Bennett K.M. 2020. Sep 8. Magnetic resonance imaging accurately tracks kidney pathology and heterogeneity in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Kidney Int.*: S0085–2538 (20) 31045–0. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.021.
8. Chevalier R.L. 2019 Jul. Evolution, kidney development, and chronic kidney disease. *Semin Cell. Dev. Biol.* 91: 119–131. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.05.024.
9. Denic A., Alexander M.P., Kaushik V., Lerman L.O., Lieske J.C., Stegall M.D., Larson J.J., Kremers W.K., Vrtiska T.J., Chakkeria H.A., Poggio E.D., Rule A.D. 2016. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *Am. J. Kidney Dis.* 68 (1): 58–67. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.029.
10. Denic A., Glasscock R.J., Rule A.D. 2016. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 23 (1): 19–28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
11. Denic A., Lieske J.C., Chakkeria H.A., Poggio E.D., Alexander M.P., Singh P., Kremers W.K., Lerman L.O., Rule A.D. 2017. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (1): 313–320. doi: 10.1681/ASN.2016020154.
12. Elsherbiny H.E., Alexander M.P., Kremers W.K., Park W.D., Poggio E.D., Prieto M., Lieske J.C., Rule A.D. 2014. Nephron hypertrophy and glomerulosclerosis and their association with kidney function and risk factors among living kidney donors. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 9 (11): 1892–902. doi: 10.2215/CJN.02560314.
13. Glasscock R., Denic A., Rule A.D. 2017. When kidneys get old: an essay on nephrogeriatrics. *J. Bras. Nefrol.* 39 (1): 59–64. Portuguese, English. doi: 10.5935/0101-2800.20170010.
14. Glasscock R.J., Rule A.D. 2016. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 134 (1): 25–9. doi: 10.1159/000445450.
15. Hodgin J.B., Bitzer M., Wickman L., Afshinnia F., Wang S.Q., O'Connor C., Yang Y., Meadowbrooke C., Chowdhury M., Kikuchi M., Wiggins J.E., Wiggins R.C. 2015. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26 (12): 3162–78. doi: 10.1681/ASN.2014080752.
16. Hommos M.S., Glasscock R.J., Rule A.D. 2017. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (10): 2838–2844. doi: 10.1681/ASN.2017040421.
17. Hughson M.D., Hoy W.E., Bertram J.F. 2020. Progressive Nephron Loss in Aging Kidneys: Clinical-Structural Associations Investigated by Two Anatomical Methods. *Anat. Rec. (Hoboken).* 303 (10): 2526–2536. doi: 10.1002/ar.24249.
18. Humphreys B.D. 2018. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 10; 80:
19. 309–326. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
21. O'Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. 2017. Renal Aging: Causes and Consequences. *J. Am. Soc. Nephrol.* 28 (2): 407–420. doi: 10.1681/ASN.2015121308.
22. Okabayashi Y., Tsuboi N., Kanzaki G., Sasaki T., Haruhara K., Koike K., Takahashi H., Ikegami M., Shimizu A., Yokoo T. Aging Vs. 2019. Hypertension: An Autopsy Study of Sclerotic Renal Histopathological Lesions in Adults With Normal Renal Function. *Am. J. Hypertens.* 11; 32 (7):
23. 676–683. doi: 10.1093/ajh/hpz040.
24. Osipova O.A., Gosteva E.V., Shepel R.N., Belousova O.N., Tsurikova L.V., Petrichko T.A. 2020. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. *Journal of critical reviews (JCR).* 7 (15): 14–21.



25. Ozdemir A.A., Kapucu K. 2017. The relationship between simple renal cysts and glomerular filtration rate in the elderly. *Int. Urol. Nephrol.* 49 (2): 313–317. doi: 10.1007/s11255-016-1414-9.
26. Russo G.T., De Cosmo S., Viazzi F., Mirijello A., Cериello A., Guida P., Giorda C., Cucinotta D., Pontremoli R., Fioretto P. 2018. AMD-Annals Study Group. Diabetic kidney disease in the elderly: prevalence and clinical correlates. *BMC Geriatr.* 18 (1): 38. doi: 10.1186/s12877-018-0732-4.
27. Schmitt R., Melk A. 2017. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int.* 92 (3): 569–579. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.036.
28. Tan J.C., Busque S., Workeneh B., Ho B., Derby G., Blouch K.L., Sommer F.G., Edwards B., Myers B.D. 2010. Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney Int.* 78 (7): 686–92. doi.org/10.1038/ki.2010.128.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Головина Наталья Ивановна, аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород, Россия

Лыков Юрий Александрович, ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, г. Белгород, Россия.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya I. Golovina, postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Yury A. Lykov, assistant at the Department of Nervous System Diseases and Rehabilitation Medicine, Medical Institute, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

УДК 616.12-008.331.1

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-549-559

Взаимосвязь артериальной гипертензии, метаболического синдрома с дефицитом витамина D у женщин

Л.В. Васильева, Ю.В. Татаринцева, Е.В. Гостева, С.Ю. Попов

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,

Россия, 394036, г. Воронеж, Студенческая, 10

E-mail: pvb.gosteva@mail.ru

Аннотация. Цель: Оценить связь между дефицитом витамина D (ВД) и факторами риска развития метаболического синдрома (МС) у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузе. Материалы и методы исследования. В исследование были включены 46 женщин в возрасте 45–65 лет с аменореей > 12 месяцев, имеющих артериальную гипертензию 1 степени и метаболический синдром. Были изучены антропометрические, лабораторно-инструментальные данные. Биохимические показатели включали общий холестерин (ОХ), ЛПВП, триглицериды, глюкозу, инсулин и 25-гидроксивитамин-D [25(ОН)D]. Проведено суточное мониторирование АД по стандартному протоколу. Уровни 25(ОН)D в сыворотке крови классифицировались как адекватный (≥ 30 нг/мл) и недостаточный (20–29 нг/мл). Результаты: Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был достаточным у 21 женщины (45,6 %), недостаточным – у 25 (54,4 %). Женщины с недостаточным уровнем 25 (ОН)D имели более высокие уровни холестерина, триглицеридов, инсулина и НОМА-IR. Метаболический синдром был выявлен у 64 % (16/25) женщин с гиповитаминозом D и у 43 % (9/21) женщин с достаточным ВД ($p < 0,01$). При корреляционном анализе установлена взаимосвязь низкого уровня 25 (ОН)D (< 30 нг/мл) с МС ($r = 0,68$), высоким уровнем триглицеридов ($r = 0,74$) и низким уровнем ЛПВП ($r = 0,71$). Средняя концентрация 25 (ОН) D уменьшалась с увеличением количества компонентов МС ($p = 0,016$). Выводы: Дефицит ВД у женщин в постменопаузе был связан с более высокой распространенностью МС. Женщины с дефицитом ВД имели более высокий риск МС, гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП по сравнению с теми, кто имел адекватный уровень.

Ключевые слова: Метаболический синдром, женщины в постменопаузе, витамин D.

Для цитирования: Васильева Л.В., Татаринцева Ю.В., Гостева Е.В., Попов С.Ю. 2020. Взаимосвязь артериальной гипертензии, метаболического синдрома с дефицитом витамина D у женщин. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 549–559. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-549-559.

Relationship of arterial hypertension, metabolic syndrome with vitamin D deficiency in women

Lyudmila V. Vasilieva, Yuliya V. Tatarintseva, Elena V. Gosteva, Sergej Y. Popov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,

10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

e-mail: pvb.gosteva@mail.ru

Abstract. Objective: To assess the relationship between vitamin D deficiency (VD) and risk factors for metabolic syndrome (MS) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH). Materials and methods of research. The study included 46 women aged 45–65 years with amenorrhea > 12 months, having grade 1 hypertension and metabolic syndrome. Anthropometric, laboratory and instrumental data were studied. Biochemical parameters included total cholesterol (OH), HDL, triglycerides, glucose, insulin, and 25-hydroxyvitamin-D [25 (OH)D]. Daily blood pressure monitoring was performed according to the standard protocol. Levels of 25(OH)D in blood serum was classified as-adequate



(≥ 30 ng/ml) and insufficient (20–29 ng/ml). Results: Level 25 (OH)D in blood serum was sufficient in 21 women (45.6 %), insufficient – in 25 (54.4 %). Women with insufficient levels of 25 (OH)D had higher levels of cholesterol, triglycerides, insulin, and HOMA-IR. Metabolic syndrome was detected in 64 % (16/25) of women with hypovitaminosis D and in 43 % (9/21) of women with sufficient VD ($p < 0.01$). The correlation analysis established the relationship of the low level of 25 (OH)D (< 30 ng / ml) with MS ($r = 0.68$), high triglycerides ($r = 0.74$) and low HDL ($r = 0.71$). The average concentration of 25 (OH) D decreased with an increase in the number of MS components ($p = 0.016$). Conclusions: VD deficiency in postmenopausal women was associated with a higher prevalence of MS. Women with HDL deficiency had a higher risk of MS, hypertriglyceridemia, and low HDL levels compared to those with adequate levels.

Key words: Metabolic syndrome; postmenopausal women; vitamin D.

For citation: Vasilieva L.V., Tatarintseva Y.V., Gosteva E.V., Popov S.Y. 2020. Relationship of arterial hypertension, metabolic syndrome with vitamin D deficiency in women. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 549–559 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-549-559.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый третий взрослый человек во всем мире имеет повышенное артериальное давление – состояние, которое вызывает около половины всех смертей от инсульта и болезней сердца [<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665.pdf>]. Сердечно-сосудистые осложнения являются основными причинами смерти у женщин в постменопаузе [Yoon, 2014]. Поскольку менопауза является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ее следует рассматривать как одну из наиболее серьезных проблем, с которыми сталкиваются женщины. В связи с этим необходим тщательный контроль существующих сердечно-сосудистых факторов риска для предотвращения ССЗ [Алекян, 2011]. Метаболический синдром (МС) – это клиническое расстройство, характеризующееся одновременным появлением гетерогенных признаков, включая абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию (высокий уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)) и нарушение толерантности к глюкозе) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, 2017]. Однако все эти нарушения являются модифицируемыми факторами риска ССЗ и сахарного диабета 2 типа [Цанава, 2017]. В настоящее время растет число лиц с МС, особенно в связи с повышенным потреблением западноевропейской диеты и снижением физической активности. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что поддержание уровня витамина D (ВД) может предотвращать развитие МС и его последствий [Majeed, 2017]. Известно, что распространенность МС увеличивается во время менопаузы, однако исследования, оценивающие распространенность МС и его связь с сывороточным уровнем ВД у женщин в постменопаузе, единичные [Schmitt, 2018]. Поэтому коррекция артериального давления (АД), метаболических нарушений, дефицита витаминов, особенно у женщин в постменопаузе, имеет решающее значение для улучшения здоровья этой популяции. Некоторые исследования показывают, что ВД играет защитную роль в развитии гипертензии [Geleijnse, 2011; Shamardl, 2017].

Поскольку сывороточный уровень ВД и распространенность МС варьируют в зависимости от пола и возраста [Желтикова, 2019], важно изучить эту ассоциацию у женщин в постменопаузе. В связи с этим целью нашего исследования была оценка распространенности дефицита витамина D и метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. Кроме того, сгруппировав участниц исследования в зависимости от содержания сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D [25-(OH)D], мы оценили влияние менопаузального статуса на МС и связанные с ним факторы у женщин в постменопаузе.

Объекты и методы исследования

В исследование были включены 46 женщин в возрасте 45–65 лет (средний возраст $59,7 \pm 14,35$ лет) с аменореей > 12 месяцев, имеющих артериальную гипертензию 1 степени и МС. Критерием исключения являлся мужской пол, наличие хронических заболеваний печени или почек, а также женщины, перенесшие хирургическую менопаузу, отказ от участия в исследовании.

Были изучены антропометрические, лабораторно-инструментальные данные. Проводилось измерение роста, веса и окружности талии (ОТ), уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Рост и вес измеряли у испытуемых, одетых в легкую одежду, без обуви. Окружность талии измерялась в средней точке между нижним реберным краем и гребнем подвздошной кости в конце нормального выдоха. Артериальное давление измеряли в положении сидя после отдыха в течение 10 мин, дважды с интервалом 5 мин, и использовали среднее значение в мм рт. ст. Суточное мониторирование АД проводили по стандартному протоколу на аппарате Кардиотехника (СПб, Инкарт).

Метаболический синдром определялся как наличие трех или более из следующих признаков: абдоминальное ожирение ($ОТ \geq 80$ см у женщин), повышенное АД (среднее систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.), повышенные сывороточные ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), пониженный уровень ЛПВП ($< 1,29$ ммоль/л для женщин), повышенный уровень глюкозы натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л).

Биохимические показатели включали общий холестерин (ОХ), ЛПВП, ТГ, глюкозу, инсулин и 25-гидроксивитамин-D [$25(ОН)D$]. Образцы крови брали рано утром после ночного голодания. Концентрации глюкозы, ТГ, ОХ и ЛПВП в плазме крови измеряли в соответствии с рутинными протоколами биохимических лабораторных исследований. Липофильная природа витамина D₃ и высокое связывающее сродство $1,25(ОН)_2D_3$ к белку, связывающему ВД в сыворотке крови, затрудняют использование этих двух веществ в качестве маркеров. Таким образом, концентрация $25(ОН)D$ в плазме считается лучшим маркером содержания ВД [Farrell, 2013]. Уровень $25(ОН)D$ определяли в сыворотке крови с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа с использованием анализатора LIAISON XL (DiaSorin, Италия/Германия). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями Российской Ассоциации Эндокринологов. Уровни $25(ОН)D$ в сыворотке крови классифицировались как адекватный (≥ 30 нг/мл) и недостаточный (20–29 нг/мл). Время года, когда проводилось исследование – октябрь–декабрь 2020 года.

Статистическую обработку проводили с использованием программ STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы, интерквартильных размахов (Me, Q25 %; Q75 %). Корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена использовали для изучения взаимосвязей между изучаемыми показателями. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке 1 представлены уровни содержания $25(ОН)D$ в сыворотке в зависимости от возраста пациенток.

У женщин в возрасте до 55 лет чаще встречался адекватный уровень ВД ($\Delta 16,5$ %; $p < 0,01$), чем сниженный уровень. В возрасте старше 55 лет адекватный уровень ВД наблюдался реже, чем сниженный ($\Delta 33,3$ %; $p < 0,01$). Сниженный уровень ВД у женщин в возрасте старше 55 лет встречался на 24,2 % чаще, чем в возрасте до 55 лет ($p < 0,01$). Адекватный уровень ВД в сыворотке крови достоверно чаще встречался у женщин до 55 лет ($\Delta 26,6$ %, $p < 0,01$) по сравнению с женщинами более старшего возраста.

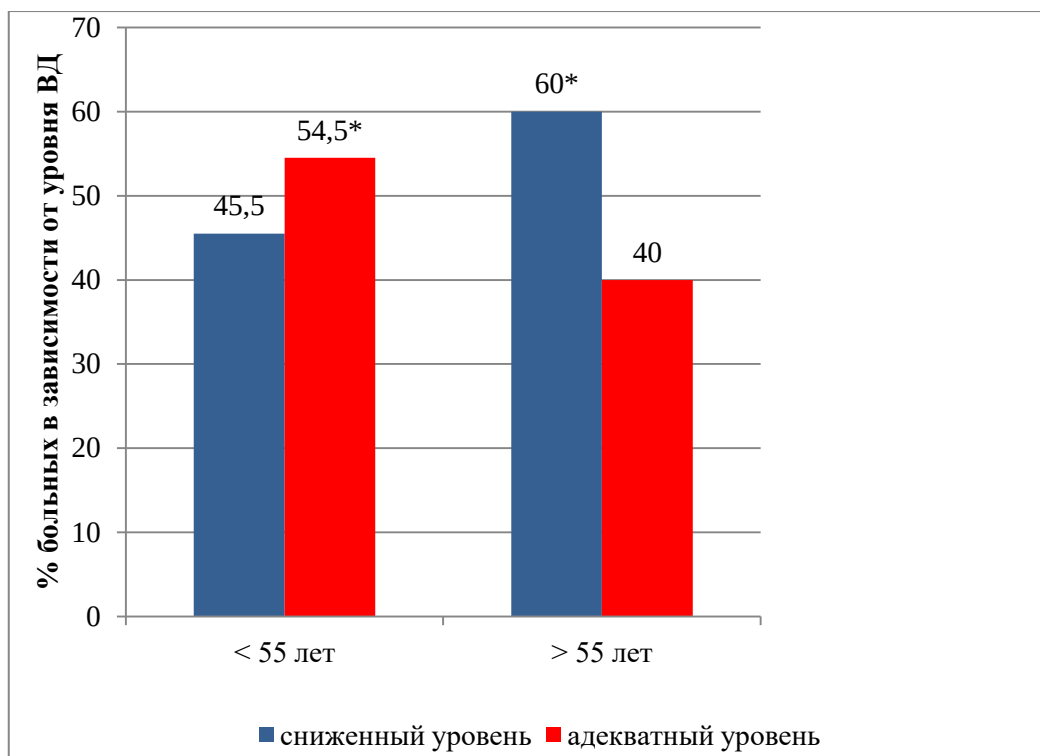


Рис. Количество женщин (%) в зависимости от возраста и содержания ВД в сыворотке крови (* $p < 0,01$ в своей подгруппе)

Fig. Number of women (%) depending on age and blood serum VD content (* $p < 0.01$ in your subgroup)

В таблице 1 представлены сравнительные результаты антропометрических исследований у женщин в постменопаузе в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Таблица 1
Table 1

Результаты антропометрических исследований у женщин в постменопаузе в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови (Me, Q25 %; Q75 %)
Results of anthropometric studies in postmenopausal women depending on the level of 25(OH)D in the blood serum (Me, Q25 %; Q75 %)

Показатель, единицы измерения	Сниженный уровень ВД (n = 25 чел.)	Адекватный уровень ВД (n = 21 чел.)	Δ , %	p
ОТ, см	85,4 (75,9; 94,6)	81,3 (75,1; 91,4)	4,8	нд
Абдоминальное ожирение чел., (%)	16 (64)	9 (43)	32,8	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	26,2 (24,5; 28,5)	25,7 (24,1; 27,6)	1,9	Нд
САД, мм рт. ст.	150,2 (140,2; 153,7)	138,6 (134,6; 147,4)	7,7	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	88,5 (80,4; 95,2)	82,1 (78,5; 90,1)	7,2	< 0,05
Dipper, чел. (%)	11 (44)	12 (57)	22,8	< 0,01
Non-dipper, чел. (%)	14 (56)	9 (43)	23,2	< 0,01

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что по таким показателям, как ОТ, ИМТ ($p > 0,05$), достоверных изменений между изучаемыми группами не выявлено. Однако пациентки со сниженным уровнем ВД имели тенденцию к более частому наличию абдоминального ожирения, чем при адекватном уровне ВД. Кроме того, пациентки со сниженным уровнем ВД достоверно чаще имели повышенный уровень как САД,

так и ДАД ($p < 0,05$), и патологический циркадный профиль (non-dipper) – недостаточное снижение уровня АД в ночные часы ($\Delta 23,2\%$, $p < 0,01$).

Для суждения о наличии инсулинорезистентности нами был использован индекс НОМА-IR, рассчитанный исходя из имеющихся показателей тощачковой глюкозы и концентрации инсулина в крови. Важную роль в развитии АГ, МС играет атерогенность плазмы крови, поэтому нами проанализирован липидный спектр у изучаемых групп больных.

В таблице 2 представлены результаты исследований жирового и углеводного обмена у женщин в постменопаузе в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Таблица 2

Table 2

Результаты исследования углеводного и жирового обмена у женщин в постменопаузе в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови (Me, Q25 %; Q75 %)

Results of the study of carbohydrate and fat metabolism in postmenopausal women, depending on the level of 25(OH)D in the blood serum (Me, Q25 %; Q75 %)

Показатель, единицы измерения	Сниженный уровень ВД	Адекватный уровень ВД	Δ , %	p
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,9; 6,2)	5,1 (4,7; 6,0)	5,6	нд
Инсулин, мкМЕ/мл	10,43 (6,28; 14,7)	6,29 (5,15; 8,62)	39,7	$< 0,01$
Индекс НОМА-IR	2,87 (1,95; 4,05)	1,43 (1,15; 2,30)	50,3	$< 0,001$
ТГ, ммоль/л	2,04 (1,59; 2,38)	1,69 (1,36; 1,95)	17,2	$< 0,01$
ОХ, ммоль/л	6,19 (5,50; 6,35)	5,72 (5,37; 6,14)	7,6	$< 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	0,95 (0,80; 1,10)	1,15 (1,09; 1,23)	17,4	$< 0,01$

Пациентки со сниженным уровнем ВД достоверно чаще имели повышенный уровень инсулина ($\Delta 33,3\%$; $p < 0,01$). Нами установлено, что у женщин в постменопаузе изменения по индексу НОМА-IR определялись в наибольшей мере значениями инсулина, чем глюкозы. Таким образом, у пациенток со сниженным уровнем ВД имела место инсулинорезистентность.

Женщины со сниженным уровнем ВД имели достоверно более высокие значения ОХ ($\Delta 7,6\%$; $p < 0,05$), ТГ ($\Delta 17,2\%$; $p < 0,01$) и более низкие значения ЛПВП ($\Delta 17,4\%$; $p < 0,01$).

При корреляционном анализе установлена взаимосвязь низкого уровня 25 (OH)D (< 30 нг/мл) с МС ($r = 0,68$; $p = 0,011$), высоким уровнем триглицеридов ($r = 0,74$; $p = 0,005$) и низким уровнем ЛПВП ($r = 0,71$; $p = 0,006$), высоким индексом НОМА-IR ($r = 0,59$, $p = 0,021$) повышенным уровнем АД ($r = 0,66$). Средняя концентрация 25 (OH) D уменьшалась с увеличением количества компонентов МС ($p = 0,016$).

Нами изучена ассоциация сывороточного уровня 25(OH)D с компонентами метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. Установлено, что у женщин в постменопаузе более высокие сывороточные уровни 25 (OH)D были связаны с более низкими значениями АД, ТГ и более высокими ЛПВП.

В ряде исследований была продемонстрирована значимая обратная связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и распространенностью МС [Алексеева, 2016]. Однако результаты других исследований показали отсутствие связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и метаболическим синдромом [Kim, 2012]. В исследовании из Южной Африки уровень 25(OH)D в сыворотке крови не был независимым предиктором метаболического синдрома у африканцев и азиатских индейцев [George, 2013]. Несколько исследований изучали влияние менопаузы на метаболический синдром, показывая различные возрастные группы для пиковой распространенности в различных этнических группах. В исследовании Song J. et al. (2014) сообщалось о более высокой распространенности МС, особенно в возрасте старше 50 лет, по сравнению с мужчинами. В работе [Cho E.J. et al., 2011] продемон-



стрировано увеличение распространенности МС после менопаузы. Исследование, проведенное в США, продемонстрировало повышенный риск метаболического синдрома более чем на 20 % среди женщин в постменопаузе [Park, 2003]. В исследовании, основанном на национальном обследовании здоровья и питания Survey III [Park, 2003], также показано, что постменопаузальный статус последовательно ассоциируется с повышенным риском развития МС. При изучении взаимосвязи МС с гиперинсулинемией было продемонстрировано, что распространенность МС увеличивается при инсулинорезистентности [Frankenberg, 2017; Płaczowska, 2018].

Нами выявлены значительные отклонения в липидном профиле у женщин в постменопаузальном периоде при дефиците ВД. Уровень ТГ, как правило, повышен у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе [Недогода, 2014; Girona, 2019]. У женщин после менопаузы, как известно, теряются кардиопротекторные функции в связи со значительным снижением уровня ЛПВП [Недогода, 2014]. Хотя механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между ВД статусом и дислипидемией, не известны, имеются данные, которые показали, что плазменная концентрация ВД положительно связана с ХС-ЛПВП ($p = 0,003$). Соответственно был сделан вывод, что низкий уровень ВД может быть связан с более атерогенным липидным профилем, который является основным фактором риска для развития и прогрессирования атеросклероза коронарных артерий [Воробьев, 2016]. Известно, что в процессе, называемом обратным транспортом холестерина, крупные частицы ЛПВП переносят холестерин из атеросклеротических бляшек, и эти крупные частицы ЛПВП вытесняются из нагруженных холестерином макрофагов холестериновым оттоком, что именно ВД регулирует функцию макрофагов [Durgac, 2020].

Наши результаты показали, что повышенное артериальное давление статистически значимо связано со статусом ВД у женщин в постменопаузе. Аналогичные результаты были получены во многих клинических исследованиях [Legarth, 2018]. Рецепторы ВД распределяются по гладкой мускулатуре сосудов, эндотелию, кардиомиоцитам, а активированный 1,25-дигидроксивитамин D подавляет экспрессию генов ренина, регулируя рост и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов и ингибируя высвобождение цитокинов из лимфоцитов. Поэтому отсутствие активации рецепторов ВД приводит к тонической регуляции ренин-ангиотензиновой системы, что в конечном итоге способствует гипертензии и гипертрофии левого желудочка [Valer-Martinez, 2019]. Кроме того, большое значение имеет приверженность больных к терапии при артериальной гипертензии [Бунова, 2020]. Однако, несмотря на убедительные физиологические доказательства, некоторые исследования, оценивающие связь между сывороточным уровнем 25(ОН)D и АД, показывают противоречивые результаты [McMullan, 2017; Zhang, 2020].

Известно, что естественная менопауза связана с увеличением центрального ожирения; кроме того, в случаях сходных средних значений ИМТ у женщин в пременопаузе и постменопаузе было обнаружено, что увеличение ОТ значительно связано с постменопаузальным статусом. В исследовании [Seo J.A. et al., 2013] сообщалось, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был отрицательно связан с ОТ. В нашем исследовании ОТ распространенность абдоминального ожирения, связанного с ВД, увеличивалась по мере снижения 25(ОН)D, однако эти результаты не были статистически значимыми. Это, вероятно, можно объяснить усилиями женщин по поддержанию своей физической внешности. Кроме того, было обнаружено, что уровень глюкозы натощак не связан с уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови, возможно, потому, что общий уровень глюкозы в плазме крови в нашем исследовании был нормальным. Однако нами продемонстрировано, что у женщин в постменопаузе изменения по индексу НОМА-IR в наибольшей мере определялись значениями инсулина, чем глюкозы. Таким образом, у пациенток со сниженным уровнем ВД имела место инсулинорезистентность.

Заключение

Распространенность дефицита витамина D и метаболического синдрома распространяется как пандемия во всем мире; особенно уязвимыми являются женщины в постменопаузе. Проведенное исследование продемонстрировало наличие дефицита витамина D у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Для больных с дефицитом витамина D характерна более высокая распространенностью метаболического синдрома. При корреляционном анализе установлена взаимосвязь низкого уровня 25 (ОН)D с метаболическим синдромом, высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем ЛПВП, высоким индексом НОМА-IR, повышенным уровнем артериального давления. Средняя концентрация 25 (ОН)D уменьшалась с увеличением количества компонентов метаболического синдрома. Однако адекватный уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови значительно ассоциировался со снижением повышенного артериального давления, более низкими значениями триглицеридов и более высоким уровнем ЛПВП у женщин в постменопаузе.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что гиповитаминоз D у женщин в постменопаузе предрасполагает к таким компонентам метаболического синдрома, как артериальная гипертензия с патологическим циркадным профилем (non-dipper), дислипидемия, инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение.

Список литературы

1. Алексеева Н.С. 2016. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома. Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 18 (9): 43–47.
2. Алесян Б.Г., Алехин М.Н., Алшибая М.М., Андреев Д.А., Асланиди И.П., Бабенко С.И., Базаев В.А., Белкина М.В., Беспалова Е.Д., Богданов А.Р., Бокерия О.Л., Бузиашвили Ю.И., Бусленко Н.С., Васильева Е.Ю., Васюк Ю.А., Вишнякова М.В., Гиляров М.Ю., Горбачевский С.В., Грабская Е.А., Дарвиш Н.А. и др., 2011. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3-х томах / Москва, Том 1.
3. 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. 5 (19): 259–266.
4. Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Воробьева Е.Н., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Рудакова Д.М., Ефремушкина А.А. 2016. Особенности липидного обмена и частота встречаемости дислипидемий у городских жителей. Ульяновский медико-биологический журнал, 3: 35–43.
5. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017.
6. Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. 2019. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(ОН)D) в России. РМЖ, 12: 51–56.
7. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Хрипаева В.Ю., Саласюк А.С., Смирнова В.О. 2014. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции. Лекарственный вестник, 3 (55): 10–18.
8. Цанава И.А., Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. 2017. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, Медицинское обозрение, 11: 785–789.
9. A Global Brief on Hypertension. [(accessed on 30 October 2017)]; Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf.
10. Cho E.J., Min Y.J., Oh M.S., Kwon J.E., Kim J.E., Lee W.S., Lee K.J., Kim S.W., Kim T.H., Kim M.A., Kim C.J., Ryu W.S. 2011. Effects of the transition from premenopause to postmenopause on lipids and lipoproteins: quantification and related parameters. Korean J. Intern. Med., Mar; 26 (1): 47–53. doi: 10.3904/kjim.2011.26.1.47.
11. Duparc T., Ruidavets J.B., Genoux A., Ingueneau C., Najib S., Ferrières J., Perret B., Martinez L.O. 2020. Serum level of HDL particles are independently associated with long-term prognosis in patients with coronary artery disease: The GENES study. Sci Rep. May 18; 10 (1): 8138. doi: 10.1038/s41598-020-65100-2.
12. Farrell C.J., Herrmann M. 2013. Determination of vitamin D and its metabolites. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 27: 675–688. doi: 10.1016/j.beem.2013.06.001.



13. Frankenberg A.D.V., Reis A.F., Gerchman F. 2017. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch. Endocrinol. Metab. Dec*; 61 (6): 614–622. doi: 10.1590/2359-39970000000316.
14. Geleijnse J.M. 2011. Vitamin D and the Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases: A Review of the Current Evidence. *Am. J. Hypertens.*, 24: 253–262. doi: 10.1038/ajh.2010.199.
15. George J.A., Norris S.A., van Deventer H.E., Crowther N.J. 2013. The association of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with metabolic syndrome in two ethnic groups in South Africa. *PLoS One*, 8 (4): e61282. Published 2013 Apr 15 doi: 10.1371/journal.pone.0061282.
16. Girona J., Amigó N., Ibarretxe D., Plana N., Rodríguez-Borjabad C., Heras M., Ferré R., Gil M., Correig X., Masana L. 2019. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk. *Int. J. Mol. Sci.* Jun 27; 20 (13): 3151. doi: 10.3390/ijms20133151.
17. Kim S., Limb J., Kyec S., Joung H. 2012. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk among Korean population: based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV–2, 2008. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 96: 230–236.
18. Legartha C., Grimm D., Wehland M., Bauer J., Krüger M. 2018. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (2): 455. Published 2018 Feb 3. doi:10.3390/ijms19020455.
19. Majeed F. 2017. Low levels of Vitamin D an emerging risk for cardiovascular diseases: A review. *Int. J. Health. Sci. (Qassim)*, 11 (5): 71–76.
20. McMullan C.J., Borgi L., Curhan G.C., Fisher N., Forman J.P. 2017. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J. Hypertens.*, 35 (4): 822–829. doi:10.1097/HJH.0000000000001220.
21. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R., Heymsfield S.B. 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Archives of internal medicine*, 163 (4): 427–436. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>.
22. Placzowska S., Pawlik-Sobecka L., Kokot I., Piwowar A. 2018. Estimation of metabolic factors related to insulin resistance and metabolic syndrome in young people. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* Jul; 78 (4): 325–332. doi: 10.1080/00365513.2018.1469787.
23. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F., Poloni P.F., Orsatti C.L., Petri Nahas E.A. 2018. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*, 107: 97–102. doi: DOI:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.011>.
24. Shamardl H.A., El-Ashmony S.M., Kamel H.F., Fatani S.H. 2017. Potential Cardiovascular and Renal Protective Effects of Vitamin D and Coenzyme Q10 in l-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Am. J. Med. Sci.*, 354: 190–198. doi: 10.1016/j.amjms.2017.04.007.
25. Song J., Kim E., Shin C., Kim S. S., Lee H.K., Jung M., Jung S.C., Jo S.A. & Jo I. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome among South Korean adults: the Ansan study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 21 (10): 1154–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01399.x>.
26. Valer-Martinez A., Martinez J.A., Sayon-Orea C., Galvano F., Grosso G., Bes-Rastrollo M. 2019. Vitamin D and Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight Adults: An Overview of the Evidence. *Curr. Pharm. Des.*, 25 (22): 2407–2420. doi: 10.2174/1381612825666190722103919.
27. Yoon P.W., Bastian B., Anderson R.N., Janet L. Collins, Harold W. Jaffe. 2014. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Potentially preventable deaths from the five leading causes of death – United States, 2008–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 63 (17): 369–74. PMID: 24785982; PMCID: PMC4584887.
28. Zhang D., Cheng C., Wang Y., Sun H., Yu S., Xue Y., Liu Y., Li W., Li X. 2020. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev. Chronic. Dis.*, Jan 9; 17: E03. doi: 10.5888/pcd17.190307.
29. Seo J.A., Eun C.R., Cho H., Lee S.K., Yoo H.J., Kim S.G., Choi K.M., Baik S.H., Choi D.S., Yim H.J., Shin C., Kim N.H. 2013. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic Fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One*. Oct 9; 8 (10): e75197. doi: 10.1371/journal.pone.0075197.

References

1. Alekseeva N.S. 2016. Vliyanie defitsita i nedostatochnosti vitamina d na razvitiye metabolicheskogo sindroma [The effect of vitamin d deficiency and insufficiency on the development of metabolic syndrome]. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*, 18 (9): 43–47 (in Russian).
2. Alekjan B.G., Alehin M.N., Alshibaja M.M., Andreev D.A., Aslanidi I.P., Babenko S.I., Bazzaev V.A., Belkina M.V., Bepalova E.D., Bogdanov A.R., Bokerija O.L., Buziashvili Ju.I., Buslenko N.S., Vasil'eva E.Ju., Vasjuk Ju.A., Vishnjakova M.V., Giljarov M.Ju., Gorbachevskij S.V., Grabskaja E.A., Darvish N.A. i dr., 2011. Klinicheskaja kardiologija: diagnostika i lechenie [Clinical cardiology: diagnosis and treatment]. V 3-h tomah / Moskva, Tom 1 (in Russian).
3. Bunova S.S., Zhernakova N.I., Fedorin M.M., Skirdenko Ju.P., Osipova O.A. 2020. Jeffektivnaja antigipertenzivnaja terapija: fokus na upravlenie priverzhennost'ju [Effective antihypertensive therapy: focus on commitment management]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 5 (19): 259–266 (in Russian).
4. Vorob'ev R.I., Sharlaeva E.A., Vorob'eva E.N., Sokolova G.G., Kazyaeva A.S., Rudakova D.M., Efremushkina A.A. 2016. Osobennosti lipidnogo obmena i chastota vstrechaemosti dislipidemij u gorodskih zhitelej [Features of lipid metabolism and the frequency of dyslipidemia in urban residents]. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*, 3: 35–43 (in Russian).
5. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevanij (nacional'nye klinicheskie rekomendacii) [Diagnosis, treatment, and prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines)]. Sankt-Peterburg, 2017 (in Russian).
6. Zheltikova T.M., Denisov D.G., Mokronosova M.A. 2019. Gendernye i vozrastnye osobennosti statusa vitamina D (25(OH)D) v Rossii [Gender and age characteristics of vitamin d status (25 (OH)D) in Russia]. *RMZh*, 12: 51–56 (in Russian).
7. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Hripaeva V.Ju., Salasjuk A.S., Smirnova V.O. 2014. Metabolicheskie narusheniya u zhenshhin v postmenopauze i sposoby ih korrekcii [Metabolic disorders in postmenopausal women and ways to correct them]. *Lekarstvennyj vestnik*, 3 (55): 10–18 (in Russian).
8. Canava I.A., Sharonova L.A., Verbovoj A.F. 2017. Metabolicheskij sindrom i serdechno-sosudistye zabolevaniya [Metabolic syndrome and cardiovascular diseases]. *RMZh, Medicinskoe obozrenie*, 11: 785–789 (in Russian).
9. A Global Brief on Hypertension. [(accessed on 30 October 2017)]; Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf.
10. Cho E.J., Min Y.J., Oh M.S., Kwon J.E., Kim J.E., Lee W.S., Lee K.J., Kim S.W., Kim T.H., Kim M.A., Kim C.J., Ryu W.S. 2011. Effects of the transition from premenopause to postmenopause on lipids and lipoproteins: quantification and related parameters. *Korean J. Intern. Med.*, Mar; 26 (1): 47–53. doi: 10.3904/kjim.2011.26.1.47.
11. Duparc T., Ruidavets J.B., Genoux A., Ingueneau C., Najib S., Ferrières J., Perret B., Martinez L.O. 2020. Serum level of HDL particles are independently associated with long-term prognosis in patients with coronary artery disease: The GENES study. *Sci Rep*. May 18; 10 (1): 8138. doi: 10.1038/s41598-020-65100-2.
12. Farrell C.J., Herrmann M. 2013. Determination of vitamin D and its metabolites. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27: 675–688. doi: 10.1016/j.beem.2013.06.001.
13. Frankenberg A.D.V., Reis A.F., Gerchman F. 2017. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch. Endocrinol. Metab.* Dec; 61 (6): 614–622. doi: 10.1590/2359-3997000000316.
14. Geleijnse J.M. 2011. Vitamin D and the Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases: A Review of the Current Evidence. *Am. J. Hypertens.*, 24: 253–262. doi: 10.1038/ajh.2010.199.
15. George J.A., Norris S.A., van Deventer H.E., Crowther N.J. 2013. The association of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with metabolic syndrome in two ethnic groups in South Africa. *PLoS One*, 8 (4): e61282. Published 2013 Apr 15 doi: 10.1371/journal.pone.0061282.
16. Girona J., Amigó N., Ibarretxe D., Plana N., Rodríguez-Borjabad C., Heras M., Ferré R., Gil M., Correig X., Masana L. 2019. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk. *Int. J. Mol. Sci.* Jun 27; 20 (13): 3151. doi: 10.3390/ijms20133151.



17. Kim S., Limb J., Kyec S., Joung H. 2012. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk among Korean population: based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV–2, 2008. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 96: 230–236.
18. Legarth C., Grimm D., Wehland M., Bauer J., Krüger M. 2018. The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (2): 455. Published 2018 Feb 3. doi:10.3390/ijms19020455.
19. Majeed F. 2017. Low levels of Vitamin D an emerging risk for cardiovascular diseases: A review. *Int. J. Health. Sci. (Qassim)*, 11 (5): 71–76.
20. McMullan C.J., Borgi L., Curhan G.C., Fisher N., Forman J.P. 2017. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J. Hypertens.*, 35 (4): 822–829. doi:10.1097/HJH.0000000000001220.
21. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R., Heymsfield S.B. 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Archives of internal medicine*, 163 (4): 427–436. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>.
22. Płaczkowska S., Pawlik-Sobecka L., Kokot I., Piwowar A. 2018. Estimation of metabolic factors related to insulin resistance and metabolic syndrome in young people. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* Jul; 78 (4): 325–332. doi: 10.1080/00365513.2018.1469787.
23. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F., Poloni P.F., Orsatti C.L., Petri Nahas E.A. 2018. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas.*, 107: 97–102. doi: DOI:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.10.011>.
24. Shamardl H.A., El-Ashmony S.M., Kamel H.F., Fatani S.H. 2017. Potential Cardiovascular and Renal Protective Effects of Vitamin D and Coenzyme Q10 in l-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Am. J. Med. Sci.*, 354: 190–198. doi: 10.1016/j.amjms.2017.04.007.
25. Song J., Kim E., Shin C., Kim S. S., Lee H.K., Jung M., Jung S.C., Jo S.A. & Jo I. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome among South Korean adults: the Ansan study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 21 (10): 1154–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01399.x>.
26. Valer-Martinez A., Martinez J.A., Sayon-Orea C., Galvano F., Grosso G., Bes-Rastrollo M. 2019. Vitamin D and Cardio-Metabolic Risk Factors in Overweight Adults: An Overview of the Evidence. *Curr. Pharm. Des.*, 25 (22): 2407–2420. doi: 10.2174/1381612825666190722103919.
27. Yoon P.W., Bastian B., Anderson R.N., Janet L. Collins, Harold W. Jaffe. 2014. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Potentially preventable deaths from the five leading causes of death – United States, 2008–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 63 (17): 369–74. PMID: 24785982; PMCID: PMC4584887.
28. Zhang D., Cheng C., Wang Y., Sun H., Yu S., Xue Y., Liu Y., Li W., Li X. 2020. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev. Chronic. Dis.*, Jan 9; 17: E03. doi: 10.5888/pcd17.190307.
29. Seo J.A., Eun C.R., Cho H., Lee S.K., Yoo H.J., Kim S.G., Choi K.M., Baik S.H., Choi D.S., Yim H.J., Shin C., Kim N.H. 2013. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic Fatty liver disease independent of visceral obesity in Korean adults. *PLoS One*. Oct 9; 8 (10): e75197. doi: 10.1371/journal.pone.0075197.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильева Людмила Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila V. Vasilieva, MD, Professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases of the Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Гостева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Elena V. Gosteva, candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of propaedeutics of internal diseases of the Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko Voronezh, Russia

Попов Сергей Юрьевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Sergey Y. Popov, post-graduate Student of the Department of propaedeutics of internal diseases of the Voronezh state medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Татаринцева Юлия Владимировна, аспирантка кафедры госпитальной терапии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия

Yulia V. Tatarintseva, aspirant of the Department of Hospital Surgery of the Belgorod National Research University, Belgorod, Russia



СТОМАТОЛОГИЯ STOMATOLOGY

УДК 616.314-089.87

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-560-572

Клинические исследования особенностей непосредственной имплантации и немедленной нагрузки с использованием имплантационной системы HUMANA DENTAL

П.О. Гришин¹, Е.А. Калинникова¹, Р.В. Симахов²

¹ Казанский государственный медицинский университет,
Россия, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, 420012,
ул. Бутлерова, д. 49

² Омская Государственная Медицинская Академия,
Россия, г. Омск, 644099, ул. Ленина, д. 12
E-mail: phlus8@mail.ru, elena-vilkova@inbox.ru, romadoc@yandex.ru

Аннотация. В настоящей статье представлены результаты сравнительного анализа качественных и количественных характеристик электронной и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии для выявления оптимальных показателей структуры поверхности дентальных имплантатов различных систем, которые могут обеспечить стабильность, остеоинтеграцию и успешность проведения дентальной имплантации. В результате проведенного исследования инновационной поверхности *HST*TM получена шероховатая, уникальная, структурированная и абсолютно чистая поверхность, отвечающая международным критериям ISIS и лишенная выявленных недостатков поверхностей SLA и RBM. Клинические исследования непосредственной дентальной имплантации и немедленной нагрузки с использованием имплантатов с поверхностью *HST*TM у 104 пациентов выявили положительное влияние качественных характеристик поверхности *HST*TM на первичную стабильность, остеоинтеграцию, успешность имплантации и явились предпосылкой для рекомендации использования имплантационной системы Humana Dental при проведении непосредственной имплантации с последующей нагрузкой.

Ключевые слова: электронная микроскопия, частотно-резонансный анализ, демпфирование, поверхность, остеоинтеграция, имплантация, рентгеновская спектроскопия, стабильность, структура.

Для цитирования: Гришин П.О., Калинникова Е.А., Симахов Р.В. 2020. Клинические исследования особенностей непосредственной имплантации и немедленной нагрузки с использованием имплантационной системы HUMANA DENTAL. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 560–572. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-560-572.

Clinical studies feature immediate implantation and immediate load using HUMANA DENTAL implant system

Petr O. Grishin,¹ Elena A. Kalinnikova,¹ Roman V. Simakhov²

¹ Kazan Medical University,
49 Butlerova St., 420012, Kazan, RT, Volga Federal District, Russia

² Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health,
12 Lenin St., 644099, Omsk, Russia
E-mail: phlus8@mail.ru, elena-vilkova@inbox.ru, romadoc@yandex.ru

Abstract. This article presents the results of a comparative analysis of the qualitative and quantitative characteristics of electronic and energy-dispersing X-ray spectroscopy to identify the optimal indicators of the surface structure of dental implants of different systems, which can ensure the stability, osteointegration and success of dental implantation. As a result of the study of the innovative surface, *HST*TM received a rough, unique, structured, and clean surface that meets the international criteria of ISIS and is devoid of the identified flaws of the surfaces of SLA and RBM. Clinical studies of immediate dental implantation and immediate load using surface implants, *HST*TM. In 104 patients, positive effects of surface quality characteristics were found to be positive. for primary stability, osteointegration, implant success and was a prerequisite for recommending the use of Humana Dental implant system in direct implantation with subsequent load.

Keywords: electron microscopy, frequency resonance analysis, damping, surface, osteointegration, implantation, X-ray spectroscopy, stability, structure.

For citation: Grishin P.O., Kalinnikova E.A., Simahov R.V. 2020. Clinical studies feature immediate implantation and immediate load using HUMANA DENTAL implant system. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 560–572 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-560-572.

Введение

Актуальным до настоящего времени является вопрос, который диктует клинический опыт и растущее ожидание пациентов с точки зрения комфорта, эстетики, более короткого периода лечения и долговременности имплантатов. Иначе говоря, речь в этой статье пойдет о непосредственной имплантации [Faword Javed, Georg E. Romanos 2010; Mariano Herrero-Climent et al., 2018].

Для получения положительных результатов при непосредственной дентальной имплантации всегда учитывается вопрос о достаточной первичной стабильности имплантата в костной ткани. Первичная стабильность в определенной степени зависит от микроструктурных характеристик поверхности имплантата, его дизайна, геометрии, объема и качества костной ткани, а также методики протоколов операции, которые влияют на напряжение, оказываемое в костной ткани в непосредственной близости от имплантата [Antonello Falco, 2018]. По этой причине в стоматологической практике всё чаще внедряются протоколы непосредственной имплантации и немедленной нагрузки, растет значение первичной стабильности [Polsani Laxman Rao, 2012; Zita Gomes P., 2017].

Процесс остеоинтеграции считается успешным, когда между имплантатом и костными структурами не образуется дополнительная соединительнотканная прослойка, что влияет на интеграционные процессы [Зекий, Широков, 2016; Tomas Albrektsson, Ann Wennenberg et al., 2019].

Данные литературы убедительно свидетельствуют о доминирующей роли микроструктуры поверхности имплантата на стабильность и долговременность его функционирования [Pozzi et al., 2015; Macary et al., 2019].

В костных структурах возникает множество процессов, которые происходят на пути успешной остеоинтеграции: это особая пористость поверхности, способствующая миграции эпителия, факторы роста, которые привлекают соединительную ткань, и особая топография имплантата, способствующая регенерации кости в определенных местах. При этом отмечается взаимосвязь степени шероховатости и механической стабильности как в момент операции, так и в отдаленные сроки установления имплантата [Luiz Carlos do Carmo Filho et al., 2018; Rittel D. et al., 2018; Rupp F. et al., 2018]. Изучая на микроскопическом уровне шероховатость, можно предположить о взаимосвязи микрогеометрии (поверхности имплантата с размерами от 1 до 10 мкм) и степени сцепления имплантата с минерализованной костной тканью [Марухно, Вахненко, 2012; Cheng et al., 2017; Fabro et al., 2017].



Большую роль в результате первичной стабильности играет не только микроструктура поверхности, но и также форма и дизайн имплантатов [Bihan et al., 2010; Manuel et al., 2019]. По данным источников, есть прямая связь в системе «зубной протез – имплантат – костная ткань», и она обусловлена формой и структурой поверхности внутрикостной части имплантатов [Винников и др. 2015].

Многие современные имплантационные системы строятся на концепции отсроченной двухэтапной имплантации, так как она более прогнозируема и надежна [Zow et al., 2017]. Поэтому многие врачи придерживаются традиционного отсроченного метода лечения с применением дентальных имплантатов, хотя понимают, что это влияет на качество жизни пациентов, количество вмешательств и более длительного процесса лечения [Mello et al., 2017].

Из чего можно заключить, что создание оптимальных сроков нагрузки имплантатов, с учетом анализа клинико-экспериментального обоснования метода непосредственной имплантации, а также подбор благоприятных сроков их нагрузки остается актуальным вопросом в современной стоматологии.

Для решения этих задач в практической дентальной имплантологии необходима имплантационная система с соответствующими макро- и микроструктурными характеристиками. Перед клиницистом стоит главная задача: как подобрать нужную систему и какова роль в этом процессе макро- и микроструктуры поверхности и дизайна имплантатов.

Цель исследования. Клиническое исследование влияния инновационной поверхности *HSTTM* имплантатов Humana Dental на стабильность, остеоинтеграцию и успешность проведения непосредственной имплантации с последующей немедленной нагрузкой.

Объекты и методы исследования

Нами было проведено исследование на имплантатах компаний Alfa Bio, Blu Sky Ritter, Zimmer, Mis, GC Corporation, Humana Dental, Finish Line. Велось всестороннее изучение структуры и чистоты поверхности имплантатов с помощью электронного микроскопа (SEM) при увеличении 500, 2000, 3000. После проведенного исследования электронной микроскопии мы получили визуализацию топографии дентальных имплантатов. На основании изображений с образцов имплантатов мы сделали заключение о химической природе (плотности), а также расположение различных остатков и загрязнений на поверхности исследуемых имплантатов. Также был применен метод энергодисперсионной рентгеновской микроскопии (EDS), что позволило произвести качественный и количественный анализ. Этот анализ базируется на анализе энергии эмиссии ее рентгеновского спектра и рентгеновской спектроскопии (XPS- X-Ray photoelectron spectroscopy).

В ходе исследования нами рассчитана площадь поверхности и выполнен ее точный анализ. Количественный анализ был рассчитан на основании рекомендаций FDA, CE и международной группы исследователей, предлагающих для этих целей международный стандарт ISIS (Implant Surface Identification Standard).

Клиническое исследование и лечение проведено 104 пациентам в возрасте от 20 до 70 лет (57 женщин и 47 мужчин). Выполнено 46 операций методом непосредственной дентальной имплантации после экстракции на верхней челюсти, на нижней челюсти было произведено 52 операции. В шести случаях оперативное вмешательство производилось одновременно на верхней и на нижней челюсти.

В общей сложности всего было установлено 478 имплантатов Humana Dental с инновационной поверхностью *HSTTM* методом непосредственной имплантации. На разных этапах клинического наблюдения с помощью приборов «Osstel Mentor» и «Peri-

otest», а также рентгенологическим методом определяли стабильность внутрикостных дентальных имплантатов и динамику степени их остеоинтеграции.

Результаты и их обсуждение

Данные сравнительного химического и микроструктурного анализа поверхностей имплантатов Strauman, Alfa Bio, Dio, Finish line (поверхности SLA и RBM), которые были получены с помощью электронного микроскопа (SEM) и метода энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDS), указывают, что, несмотря на надежность технологий создания поверхностей SLA и RBM, каждый из них имеет как преимущества, так и определенные недостатки.

Поверхность SLA характеризуется шероховатостью и наличием пористых кратеров с диаметром 2–5 микрон, что очень благоприятно влияет на процесс первичной стабилизации и на процесс остеоинтеграции (Naves et al., 2015; Salerno et al., 2015).

В конечном итоге исследование установило, что кислотное травление, которое применяется при обработке поверхности SLA, не всегда гарантирует полное удаление частиц оксида алюминия со всей поверхности, а также органических загрязнений при пескоструйной обработке (рис. 1).

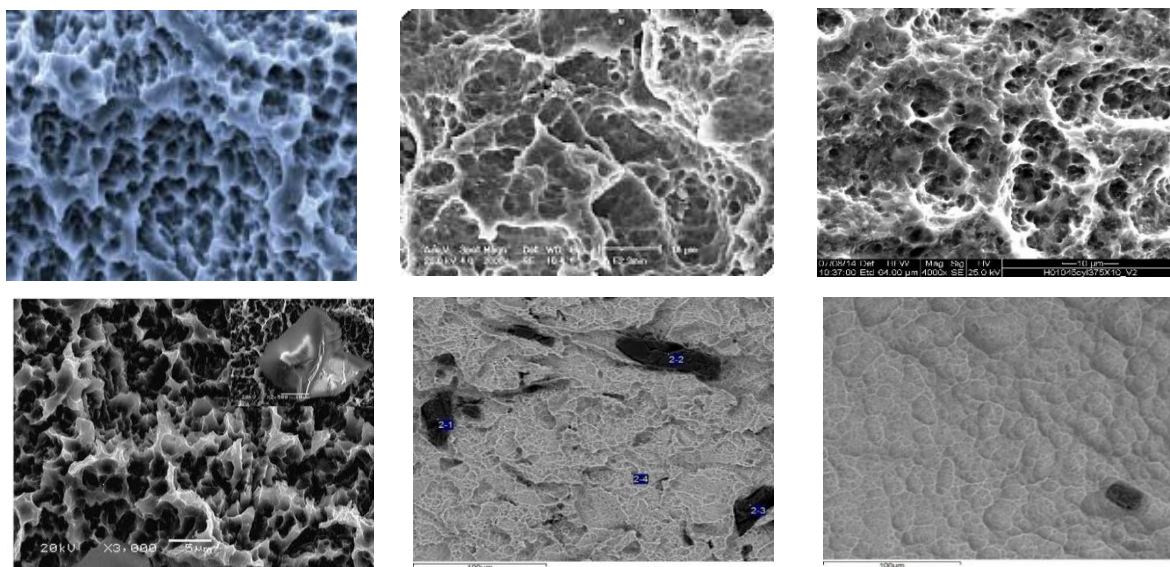


Рис. 1. Иллюстрация преимущества (а – шероховатая, пористая, структурированная поверхность) и недостатка (б – загрязненная поверхность) SLA

Fig. 1. Illustration of the advantage of (a – a rough, porous, structured surface) and the disadvantage (b – of a dirty surface) SLA

При более сильном травлении изучаемой поверхности результаты показали, что уменьшается вероятность наступления адекватной остеоинтеграции из-за нарушения конфигурации поверхности. Анализ микрофотографий электронной микроскопии поверхности RBM и изучение химических характеристик образцов показал отсутствие инородных включений органического и неорганического происхождения на поверхности имплантатов разных производителей. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени чистоты поверхности имплантатов, обработанных по технологии RBM. В то же время выявлены недостатки технологии RBM: ее топография хотя и шероховатая, не имеет достаточно структурно организованных кратеров, которые обеспечивают хорошую остеоинтеграцию SLA (рис. 2, 3)

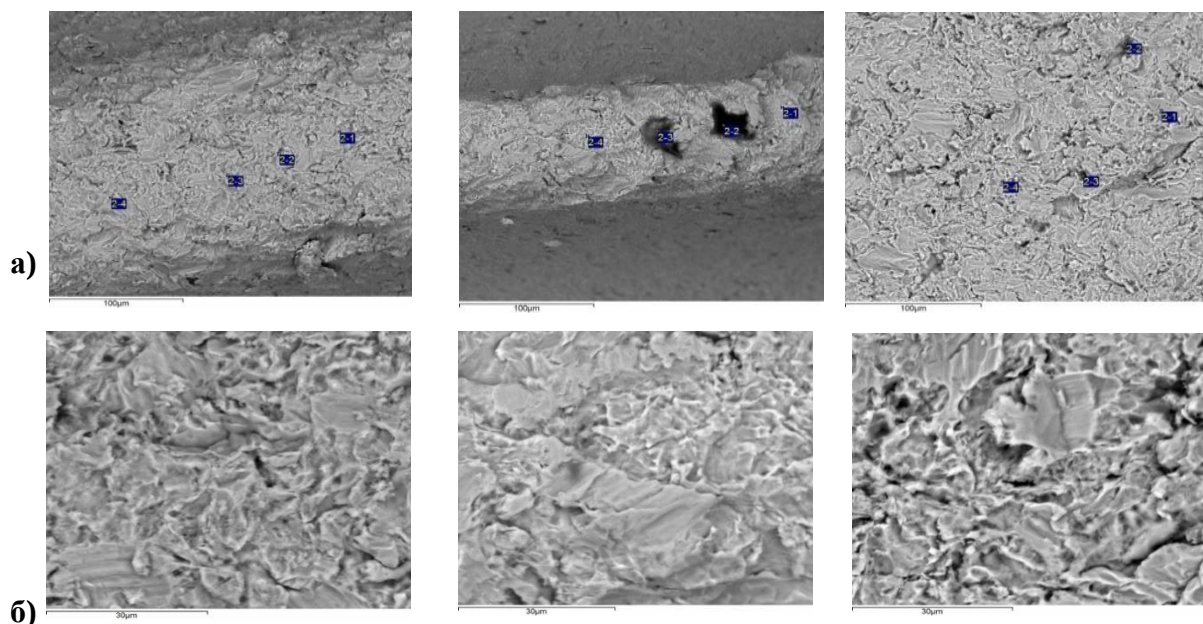


Рис. 2. Иллюстрация преимущества (а – абсолютно чистая поверхность) и недостатка (б – хаотично пористая структура поверхности) RBM

Fig. 2. Illustration of the advantage (a – an absolutely clean surface) and the disadvantage (b – a chaotically porous structure) of the RBM surface

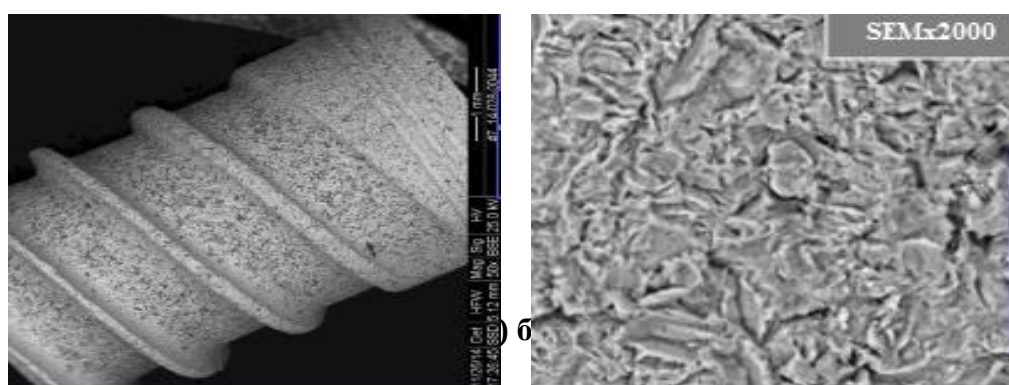


Рис. 3. Недостатки поверхностей SLA и RBM. Загрязненная поверхность SLA (а) и хаотичная пористая структура (б) RBM

Fig. 3. Disadvantages of SLA and RBM surfaces. Contaminated surface SLA (a) and chaotic porous structure (b) RBM

Компания Humana Dental GbmH совместила положительные стороны двух методик обработки поверхностей SLA и RBM: высокая чистота поверхности, как у RBM, и оптимальная пористость и шероховатость, как у SLA.

Изучив поверхность *HST*[™], мы выявили отсутствие признаков инородных включений и положительную химическую модификацию. Поверхность была максимально шероховатая, наногладкая, гомогенная по всему телу имплантата.

Уникальная, структурированная и абсолютно чистая поверхность отвечает уровню лучших мировых компаний и требований ISIS. Проведенный сравнительный структурный анализ поверхности имплантатов разных производителей выявил четко выраженную пористую структуру *HST*[™], что соответствует структуре поверхности имплантатов ведущих производителей (рис. 4).

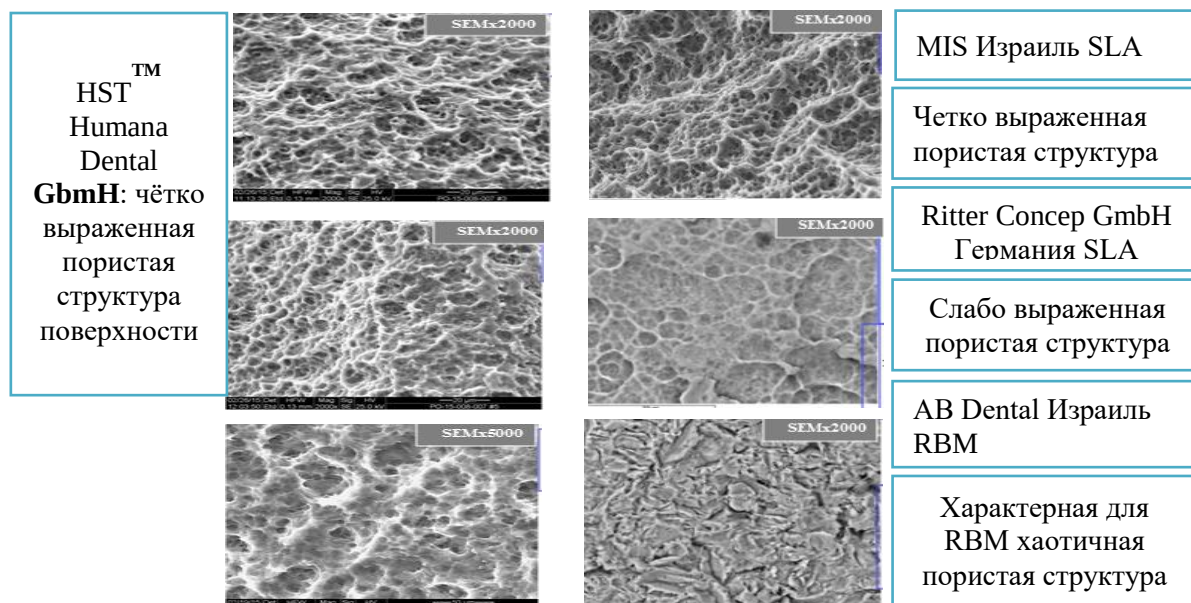


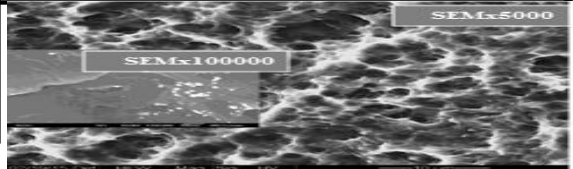
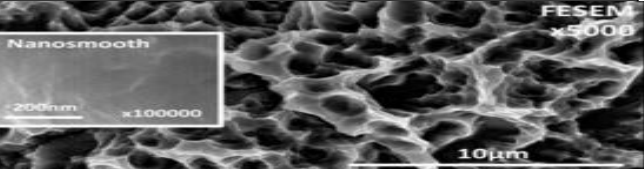
Рис. 4. Поверхность HST^{TM} в сопоставлении с ведущими компаниями. Структура поверхности по оценке SEM. Увеличение 2 000 и 5 000

Fig. 4. Surface HST^{TM} in comparison with leading companies. SEM surface structure. Magnification 2 000 and 5 000

Кроме того, поверхность наноструктуры HST^{TM} продемонстрировала статистически более высокие показатели шероховатости, большую однородность в расположении пиков и впадин, чем у других поверхностей ($p < 0,001$). Мы сопоставили качественные характеристики HST^{TM} и Genesio японской компании GC Corporation, при которых была выявлена идентичность чистоты и структурирования их поверхностей. Следует отметить, что имплантат Genesio отмечен международной группой составителей стандарта ISIS как лучший из 63 проверенных имплантатов всех ведущих мировых компаний (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Идентифицирующая карта (частичная) поверхности имплантата HST^{TM} компании Human Dental GbmH и Genesio японской компании GC Corporation в соответствии с международным стандартом ISIS (Implant Surface Identification Standard)
Identification card (partial) of the implant surface HST^{TM} from Human Dental GbmH and Genesio of the Japanese company GC Corporation in accordance with the international ISIS (Implant Surface Identification Standard)

HST TM Humana Dental GbmH				GC Genesio Plus ReV (GV Corporation, Tokyo, Japan) Ref68472 Batch1109121					
XPS Surface Chemical Composition, atomic%				XPS Surface Chemical Composition, atomic%					
Ti	20.0%	C	23.3%	Ti	24.2%	C	21.8%	Pollutions	0.0%
Al	4.3%	O	52.2%						
V	0.2%	Pollutions	0.0%	O	53.4%	N	0.6%		
Source of information: SEM and XPS analysis at University Nano-scale testing Labs				Source of information: POSEIDO.2014;2(1):37-55					
									

Клинические исследования

Непосредственная дентальная имплантация с немедленной нагрузкой была проведена 104 пациентам. В общей сложности было установлено 478 имплантатов системы Humana Dental с инновационной поверхностью *HST*TM как цилиндрической, так и конической формы, имеющих выраженную глубокую макрорезьбу. Установка имплантатов производилась сразу после экстракции зубов. Удаление зубов проводилось атравматично без отслаивания слизисто-надкостничного лоскута, что дало возможность сохранить кератинизированную десну на альвеолярной кости. Торк имплантатов при установке находился в диапазоне 50–90 Н/см, чем обеспечивалось уплотнение губчатой кости. Имплантаты погружали на 2 мм ниже альвеолярного края. Через небольшой промежуток времени (1–2 часа) изготавливали временные ортопедические конструкции на имплантатах.

За период наблюдения было утрачено 5 имплантатов, что составило 1,43 % от количества установленных, а уровень выживаемости равнялся 99,3 %. В ближайшем послеоперационном периоде у 3 пациентов возникли местные осложнения в виде периимплантита в области операционной раны. Несмотря на интенсивное лечение, из-за не стихающих воспалительных явлений имплантаты пришлось удалить на двадцатый день. Еще у двух пациентов произошла элиминация имплантатов в сроки до двух месяцев после операции. Ранняя утрата имплантатов произошла до оказания функциональной нагрузки. Следует отметить, что статистически значимая разница между уровнем выживаемости имплантатов, установленных на верхней и нижней челюсти, не выявлена ($p > 0,05$).

Анализ результатов рентгенологических исследований, начиная с момента установки имплантатов, выявил положительную динамику процесса остеоинтеграции. Формирование однородной структуры костной ткани и протекание процессов остеоинтеграции проходило во всех случаях однотипно. Так, уже на 30 день исследования на рентгеновских снимках видна хорошо структурированная, плотно прилегающая к имплантату, без очагов резорбции костная ткань. Отмечено значительное уменьшение периимплантной щели, а в некоторых случаях она полностью исчезала (рис. 5).

К третьему месяцу наблюдений и в более отдаленные сроки (6 месяцев) структура новообразованной костной ткани вокруг имплантата однородна.



Рис. 5. Рентгенологическая картина непосредственной имплантации через месяц. Имплантаты с поверхностью *HST*TM системы Humana Dental

Fig. 5. X-ray picture of direct implantation in a month. Implants with *HST*TM surface of the Humana Dental system

По всей длине имплантата наблюдается уплотнение губчатого вещества костной ткани, полное отсутствие периимплантной щели, выравнивание костной пластинки в пришеечной области (рис. 6).

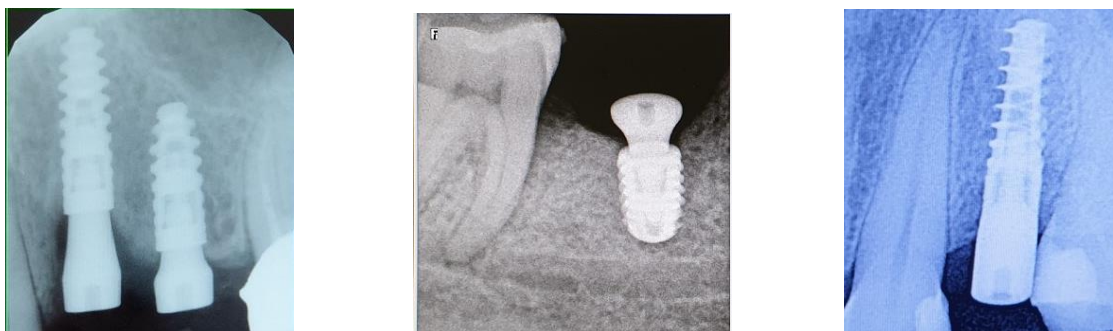


Рис. 6. Рентгенологическая картина непосредственной имплантации через 3–6 месяцев.

Имплантаты с поверхностью *HST™* системы Humana Dental

Fig. 6. X-ray picture of direct implantation after 3–6 months. Implants with *HST™* surface of the Humana Dental system

С истечением определенного промежутка времени упорно наблюдалось уплотнение губчатого вещества кости. Отмечались изменения в стабилизации в прилежащей к имплантатам костной ткани, при использовании имплантатов с поверхностью *HST™* отмечалось более ускоренное образование костной ткани, а формирование структуры новообразованной костной ткани было плавным. Среднее значение уровня резорбции через год составило 0,102 мм, а через 5 лет показатель резорбции равнялся 0,505 мм. Сравнение показателей резорбции после 1 года и 5 лет выявило достоверную разницу ($p < 0,001$). Результаты рентгенологического исследования согласуются с данными частотно-резонансного анализа и исследования демпфирующей способности установленных имплантатов и свидетельствуют о высокой стабильности и успешной остеоинтеграции.

Анализ результатов исследования показал, что при проведении внутрикостной дентальной имплантации с использованием имплантационной системы Humana Dental методом непосредственной имплантации сразу после экстракции зубов и немедленной нагрузки во всех возрастных группах наблюдается довольно высокий уровень стабильности и остеоинтеграции. Так, средний показатель ISQ частотно-резонансного анализа после установки имплантата составил $68,6 \pm 6,5$; через месяц – $72,2 \pm 5,8$; через два месяца – $76,5 \pm 4,5$; через три месяца этот показатель варьировал от $79,6 \pm 6,5$ до $97,3 \pm 4,7$. Аналогичная закономерность выявлена как в мужской, так и в женской выборке во все периоды наблюдения (рис. 7).

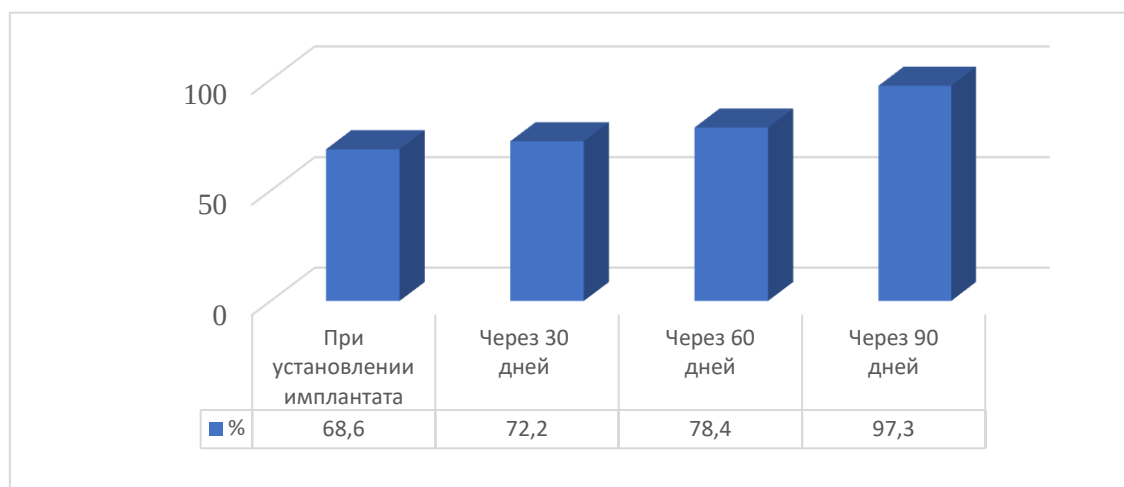


Рис. 7. Динамика показателей стабильности (ISQ) имплантатов с поверхностью *HST™* при проведении непосредственной имплантации

Fig. 7. Dynamics of stability indicators (ISQ) of implants with *HST™* a surface during direct implantation



Полученные данные частотно-резонансного анализа соответствуют результатам исследования процесса остеоинтеграции на ранних сроках наблюдения при проведении периотестометрии. Измерение демпфирующей способности установленных имплантатов, начиная с момента их установки, выявило во всех случаях отрицательное значение показателей, что свидетельствует о хорошей стабильности и успешной остеоинтеграции. Так, при непосредственной имплантации после установки имплантатов показатели периотестометрии в среднем составили РТУ -2,1; в дальнейшем отмечено улучшение этого показателя: через месяц показатель демпфирования составил -2,3, через два месяца – -3,5 и через три месяца, соответственно, РТВ – -3,7. Полученные результаты успешности имплантации согласуются с данными оценки первичной стабильности и остеоинтеграции (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Сопоставление данных успешности имплантации системы Humana Dental с показателями стабильности и остеоинтеграции
Comparison of the success data for the implantation of the Humana Dental system with the indicators of stability and osseointegration

Название системы. Поверхность	Коэффициент стабильности. ISQ	Показатель остеоинтеграции PTV	Количество установленных имплантатов	Количество утраченных имплантатов – %
Humana Dental HST™	84,2 %	-3,9	478	5 99,3 %

Результаты клинического исследования выявили высокую первичную стабильность и успешную остеоинтеграцию имплантатов с поверхностью HST™ при непосредственной имплантации.

Для демонстрации всех этапов проведения непосредственной имплантации и немедленной нагрузки с использованием имплантационной системы Humana Dental представлены клинические случаи.

Клинический случай:

В клинику обратилась пациентка с жалобами на отсутствие зубов на нижней челюсти, эстетическую неудовлетворенность, невозможность полноценного питания. После консультации рекомендована полная санация полости рта, удаления корней зубов с целью профилактики очагов хронической инфекции. Разработан план лечения – установка 6 имплантатов All on 6 с непосредственным протезированием. Под инфильтрационной и проводниковой анестезией атравматично были удалены корни зубов, установлены имплантаты Humana Dental, произведено временное протезирование. Через 2,5 месяца конструкция была заменена на постоянную (рис. 8).

Заключение

Результаты проведенного исследования и сравнительного анализа качества инновационной поверхности HST указывают, что компания Humana Dental смогла разработать технологию, способствующую лучшей и успешной остеоинтеграции.

Адекватная чистота и оптимальная шероховатость, характерная данной поверхности, способствует большему проценту успешности приживления и реабилитации пациентов.

Таким образом, ещё одна имплантационная система может быть рекомендована и успешно применена как при непосредственной, так и при отсроченной имплантации.

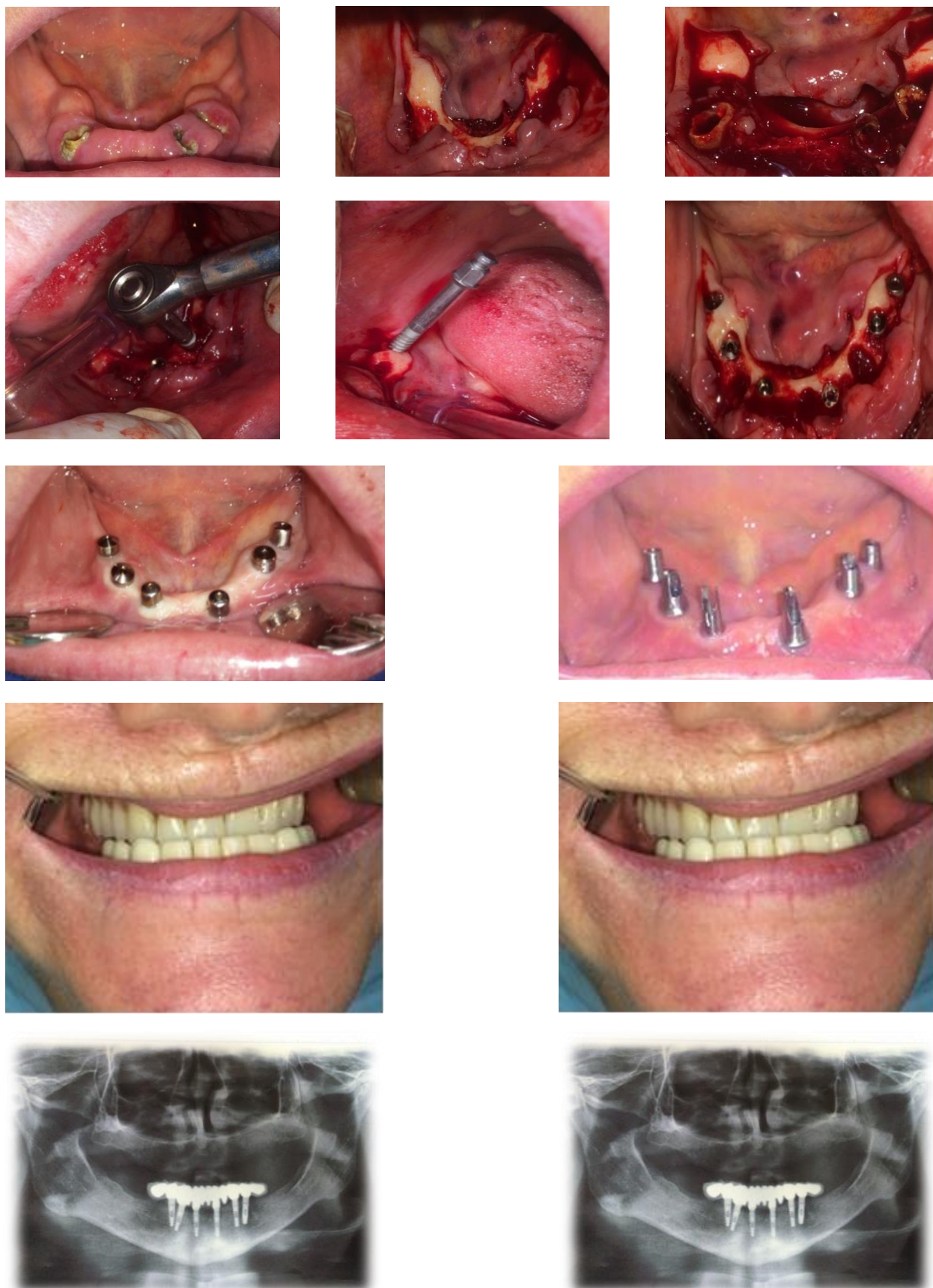


Рис 8.Случай немедленной дентальной имплантации с немедленным протезированием.
Fig 8. Case of immediate dental implantation with direct prosthetics



Список литературы

1. Винников Л.И., Савранский Ф.З., Симахов Р.В., Гришин П.О. 2015. Сравнительная оценка поверхностей имплантатов, обработанных технологиями SLA, RBM и Clean& Porous. Современная стоматология. 2: 104–108.
2. Зекий А.О., Широков. А.А. 2016. Исследование структуры взаимодействий в системе «имплантат – кость». Вестник медицинских технологий. 23 (4): 18–23.
3. Марухно Б.Б., Вахненко А.И. 2012. Изучение поверхности имплантатов различных систем. Современная стоматология. 4: 106–109.
4. Fawad Javed, Hameeda Bashir Ahmed, Roberto Crespi, Georgios E. Romanos. 2013. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. Interventional Medicine and Applied Science. 5 (4): 162–167.
5. Mariano Herrero-Climent, Manuel M. Romero-Ruiz, Pedro Lazaro Calvo, José Vicente Ríos Santos, Roman A. Perez, Francisco Javier Gil Mur. 2018. Effectiveness of new dental implant bioactive surface: histological and histomorphometric comparative study in minipigs. Clin. Oral Investng. 22 (3): 1423–1432.
6. Antonello Falco, Marco Berardini, Paolo Trisi. 2018. Correlation between implant geometry, implant surface, insertion torque, and primary stability: in vitro biomechanical analysis. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 33 (4): 824–830.
7. Polsani Laxman Rao, Amreena Gill. 2012. Primary stability: The password of integration. Review article. 2: 103–109.
8. Zita Gomes R., de Vanconcelos M.R., Lopes Guera Im., de Almedia A.B., de Campos Feliño C. 2017. Implant stability in the posterior maxilla: a controlled trial. Biomed. Res. Int. 10: 165–172.
9. Tomas Albrektsson, Ann Wennerberg. 2019. On osseointegration in relation to implant surfaces. Clinical implant Dentistry. 21 (51): 4–7.
10. Pozzi A., Tallarico M., Moy P.K. 2015. Immediate loading with a novel implant featured by variable-threaded geometry internal conical connection and platform shifting: three- years results from a prospective cohort study. Eur. Oral Implantol. 8 (1): 51–63.
11. Macary C., Menhall A., Zammari C., Lombardi T., Lee S.Y., Stacchi C., Park K.B. 2019. Primary stability optimization by using fixtures with different thread depth loading implants. Material. (Basel). 27 (12): 398–411.
12. Luiz Carlos do Carmo Filho, Raissa Micaella Marcello-Machado, Eduardo Dickie de Castilhos. 2018. Can implant surfaces affect implant stability during osseointegration? A randomized clinical trial. Brazilian Oral Research. 32 (25): 175–189.
13. Rupp F., Liang L., Geis-Gerstorf J., Schideir I., Huttin F. 2018. Surface characteristics of dental implants: A review. Dental Mater. 3: 40–57.
14. Rittel D., Dorogoy A., Shemtov-Yona K. 2018. Modeling the effect of osseointegration on dental implants pullout torque removal tests. Clinical Implants Dentistry and Relate Research. 86 (2051): 713–720.
15. Cheng B., Niu Q., Cui Y., Jiang W., Zhao Y., Kong L. 2017. Effects of different hierarchical hybrid micro-nanostructure surface on implant osseointegration. Clin. Implant. Dent. Res. 19: 539–595.
16. Fabbro M.D., Tascieri S., Canciani F., Addis A. 2017. Osseointegration of titanium implants with different rough surface: histologic and histomorphometric study in adult minipig model. Implant. Dent. 28: 357–366.
17. Bilhan H., Geckili O., Mumcu E., Bozdog E., Sunbu E., Log Lu. 2010. Influence of surgical technique, implant shape and diameter on the primary stability in cancellous bone. Oral Rehabil. 37 (12): 900–907.
18. Manuel M. Romero-Ruiz, Francisco Javier Gil-Mur, José Vicente Ríos-Santos, Pedro Lázaro-Calvo, Blanca Ríos-Carrasco, Mariano Herrero-Climent. 2019. Influence of a novel surface of bioactive implants on osseointegration: a comparative and histomorphometric correlation and implant stability study in minipigs. Int. J. Mol. 20 (9): 2307–2315.
19. Zhou W., Kuderer S., Liu Z., Uim S. 2017. Peri-implant bone remodeling at the interface of three different implant types: a histologic and histomorphometric study in mini-pigs. Clin. Oral Implant. 28: 1143–1149.

20. Mello C.C., Lemos S.A., Verri F.R., Dos Santos D.M., Goato M.C., Pellizzer E.P. 2017. Immediate implant placement into fresh extraction sockets versus delayed implants into healed sockets: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg. Stpt.* 46 (9): 1162–1177.
21. Salerno M., Itri A., Frezzato M., Rebaudi A. 2015. A surface microstructure dental implants before and after insertion: An in vitro study by means of scanning probe microscopy. *Implant. Dent.* 24: 248–255.
22. Naves M.M., Menezes H.H., Magalhaes D. 2015. Effect of microgeometry on the surface topography of dental implants. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants.* 30 (4): 789–799.

References

1. Vinnikov L.I., Savranskij F.Z., Simahov R.V., Grishin P.O. 2015. Sravnitel'naja ocenka poverhnostej implantatov, obrabotannyh tehnologijami SLA, RBM i Clean& Porous [Comparative evaluation of implant surfaces treated with SLA, RBM and Clean & Porous technologies]. *Sovremennaja stomatologija.* 2: 104–108.
2. Zekij A.O., Shirokov. A.A. 2016. Issledovanie struktury vzaimodejstvij v sisteme «implantat – kost» [Study of the structure of interactions in the «implant – bone» system]. *Vestnik medicinskih tehnologij.* 23 (4): 18–23.
3. Maruhn B.B., Vahnenko A.I. 2012. Izuchenie poverhnosti implantatov razlichnyh system [Study of the surface of implants of various systems]. *Sovremennaja stomatologija.* 4: 106–109.
4. Fawad Javed, Hameeda Bashir Ahmed, Roberto Crespi, Georgios E. Romanos. 2013. Role of primary stability for successful osseointegration of dental implants: Factors of influence and evaluation. *Interventional Medicine and Applied Science.* 5 (4): 162–167.
5. Mariano Herrero-Climent, Manuel M. Romero-Ruiz, Pedro Lazaro Calvo, José Vicente Ríos Santos, Roman A. Perez, Francisco Javier Gil Mur. 2018. Effectiveness of new dental implant bioactive surface: histological and histomorphometric comparative study in minipigs. *Clin. Oral Investng.* 22 (3): 1423–1432.
6. Antonello Falco, Marco Berardini, Paolo Trisi. 2018. Correlation between implant geometry, implant surface, insertion torque, and primary stability: in vitro biomechanical analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 33 (4): 824–830.
7. Polsani Laxman Rao, Amreena Gill. 2012. Primary stability: The password of integration. *Review article.* 2: 103–109.
8. Zita Gomes R., de Vanconcelos M.R., Lopes Guera Im., de Almedia A.B., de Campos Felino C. 2017. Implant stability in the posterior maxilla: a controlled trial. *Biomed. Res. Int.* 10: 165–172.
9. Tomas Albrektsson, Ann Wennerberg. 2019. On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical implant Dentistry.* 21 (51): 4–7.
10. Pozzi A., Tallarico M., Moy P.K. 2015. Immediate loading with a novel implant featured by variable-threaded geometry internal conical connection and platform shifting: three- years results from a prospective cohort study. *Eur. Oral Implantol.* 8 (1): 51–63.
11. Macary C., Menhall A., Zammarie C., Lombardi T., Lee S.Y., Stacchi C., Park K.B. 2019. Primary stability optimization by using fixtures with different thread depth loading implants. *Material. (Basel).* 27 (12): 398–411.
12. Luiz Carlos do Carmo Filho, Raissa Micaella Marcello-Machado, Eduardo Dickie de Castilhos. 2018. Can implant surfaces affect implant stability during osseointegration? A randomized clinical trial. *Brazilian Oral Research.* 32 (25): 175–189.
13. Rupp F., Liang L., Geis-Gerstorfer J., Schideir I., Huttin F. 2018. Surface characteristics of dental implants: A review. *Dental Mater.* 3: 40–57.
14. Rittel D., Dorogoy A., Shemtov-Yona K. 2018. Modeling the effect of osseointegration on dental implants pullout torque removal tests. *Clinical Implants Dentistry and Relate Research.* 86 (2051): 713–720.
15. Cheng B., Niu Q., Cui Y., Jiang W., Zhao Y., Kong L. 2017. Effects of different hierarchical hybrid micro-nanostructure surface on implant osseointegration. *Clin. Implant. Dent. Res.* 19: 539–595.
16. Fabbro M.D., Tascieri S., Canciani F., Addis A. 2017. Osseointegration of titanium implants with different rough surface: histologic and histomorphometric study in adult minipig model. *Implant. Dent.* 28: 357–366.



17. Bilhan H., Geckili O., Mumcu E., Bozdog E., Sunbu E., Log Lu. 2010. Influence of surgical technique, implant shape and diameter on the primary stability in cancellous bone. *Oral Rehabil.* 37 (12): 900–907.
18. Manuel M. Romero-Ruiz, Francisco Javier Gil-Mur, José Vicente Ríos-Santos, Pedro Lázaro-Calvo, Blanca Ríos-Carrasco, Mariano Herrero-Climent. 2019. Influence of a novel surface of bioactive implants on osseointegration: a comparative and histomorphometric correlation and implant stability study in minipigs. *Int. J. Mol.* 20 (9): 2307–2315.
19. Zhou W., Kuderer S., Liu Z., Uim S. 2017. Peri-implant bone remodeling at the interface of three different implant types: a histologic and histomorphometric study in mini-pigs. *Clin. Oral Implant.* 28: 1143–1149.
20. Mello C.C., Lemos S.A., Verri F.R., Dos Santos D.M., Goato M.C., Pellizer E.P. 2017. Immediate implant placement into fresh extraction sockets versus delayed implants into healed sockets: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg. Stpt.* 46 (9): 1162–1177.
21. Salerno M., Itri A., Frezzato M., Rebaudi A. 2015. A surface microstructure dental implants before and after insertion: An in vitro study by means of scanning probe microscopy. *Implant. Dent.* 24: 248–255.
22. Naves M.M., Menezes H.H., Magalhaes D. 2015. Effect of microgeometry on the surface topography of dental implants. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants.* 30 (4): 789–799.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гришин Петр Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань, Россия

Petr O. Grishin, candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery, FSBEI HE Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Калинникова Елена Александровна, ординатор кафедры детской стоматологии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань, Россия

Elena A. Kalinnikova, resident of the Department of Pediatric Dentistry, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Симахов Роман Вячеславович, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии Омского государственного медицинского университета, г. Омск, Россия

Roman V. Simakhov, Assistant professor of maxillofacial surgery, Omsk State University medical university, Omsk, Russia

УДК 504.53.052

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-573-581

Модернизация контроля качества медицинских услуг

Б.Х. Хубиева¹, В.А. Зеленский²

¹ Северо-Кавказская Гуманитарная Академия,
Россия, 369000, г. Черкесск, ул. Ставропольская, 41
E-mail: bella8800@mail.ru

² Ставропольский государственный медицинский университет,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310
E-mail: moon175@yandex.ru

Аннотация. По данным ВОЗ (2012), отечественных и зарубежных исследователей, распространенность стоматологических заболеваний среди детского населения достигает 75–95 %, взрослого – 100 %, причём в возрастных группах населения старше 35 лет проблемы, связанные с болезнями зубов и полости рта, выходят на первое место. Несмотря на интенсификацию современного санационного процесса в клинической стоматологии, многие исследователи отмечают тенденцию ухудшения стоматологического здоровья нации. Решение такой важной медико-социальной задачи, как радикальное снижение стоматологической заболеваемости, лежит в плоскости комплексного подхода не только к реализации санационно-профилактического направления, но и в использовании новаторских идей в организации стоматологической службы. Проблемы правового регулирования и административного управления стоматологическими учреждениями в новых экономических условиях являются приоритетными направлениями отечественной медицины. Бурное развитие рынка медицинских услуг, совершенствование системы медицинского страхования, предоставление медицинским организациям большей самостоятельности в осуществлении своей деятельности актуализировали значимость поиска более эффективных механизмов организации деятельности стоматологических поликлиник, направленных на повышение качества стоматологической помощи. Качественная медицинская помощь обеспечивает медико-социальную, финансово-экономическую эффективность программы развития здравоохранения, направленной на повышение продолжительности и качества жизни населения. При этом в России и за рубежом до настоящего времени нет унифицированных критериев определения качества медицинских услуг. Целесообразность проведения независимой медицинской экспертизы оказанных стоматологических услуг не вызывает сомнений. Объективизация оценки конечного результата лечения возможна при наличии данных о состоянии здоровья пациента, установления причинно-следственной связи между действиями медицинского персонала и их последствиями для здоровья гражданина.

Ключевые слова: контроль качества, стоматологические услуги, медицинская экспертиза, стоматологические заболевания.

Для цитирования: Хубиева Б.Х., Зеленский В.А., 2020. Модернизация контроля качества медицинских услуг. Актуальные проблемы медицины. 43 (4): 573–581. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-573-581.

Modernization of the quality control of medical services

Hubieva B.H.¹, Zelenskiy V.A.²

¹ North Caucasus Humanitarian Academy,
41 Stavropolskaya St., Cherkessk, 369000, Russia
E-mail: bella8800@mail.ru

² Stavropol State Medical University,
310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia
E-mail: moon175@yandex.ru



Abstract. According to WHO (2012), Russian and foreign researchers data, prevalence rate of dental diseases among children reaches 75–95 %, among adults – 100 %, and in age groups above 35 years old, dental and mouth cavity problems become the primary concern. Despite intensification of the sanitation process in clinical dentistry, many researchers note the tendency of decrease in national dental health. Dealing with such an important medical-social goal as radical decrease of dental illnesses is in the area of complex approach not only to realization of sanitation-prophylaxis measures, but also in using novel ideas in dental services. The problems of legal regulations and administrative management of dental clinics in new economic conditions are key priority areas for the modern Russian medical industry. Rapid development of medical services market, improvement medical insurance services, providing more freedom for medical organizations in implementation of its activities marked the significance of search for more effective mechanisms of dental clinics work organization, focused on dental services improvement. High quality medical care should provide financial-economy and medical-social efficacy of healthcare development programs, determined to improve population quality and duration of life. Herewith, currently there are no unified criteria to determine medical care quality in Russia and abroad. The expediency to perform independent medical expertise of performed dental services is beyond dispute. Objectification of final treatment result evaluation is possible only when the patient medical condition data is available, determination of causal relationships between medical personnel actions and their consequences for the health of a citizen.

Keywords: quality control, dental services, medical expertise, dental diseases.

For citation: Hubieva B.H., Zelenskiy V.A. 2020. Modernization of the quality control of medical services. Challenges in Modern Medicine. 43(4): 573–581 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-573-581.

Введение

Согласно данным научной литературы, прикладной стоматологии и судебно-медицинского права, представления о конечном результате и качестве оказанных услуг пациенты и врачи основывают на разных критериях. С одной стороны, научно-технологические разработки современных методик и материалов, к сожалению, при их достаточно высокой себестоимости показывают устойчивую положительную динамику излечения. С другой же стороны, экономические реалии, продиктованные условиями рынка, которые предполагают частичную компенсационную форму оплаты стоматологических услуг, не способствуют регрессу стоматологической заболеваемости [Бутова и др., 2007; Вагнер и др., 2011]. Эти противоречия обуславливают потребность в совершенствовании механизмов экспертизы качества стоматологических услуг [Schauffell et al., 2015].

В сфере охраны здоровья независимая экспертиза качества медицинской помощи является функционалом общественных профессиональных организаций, независимых от органов исполнительной и представительной власти, осуществляющим законотворческую деятельность, аудит и надзор в практическом здравоохранении для соблюдения прав потребителей. Экспертная работа по аудиту качества медицинских услуг имеет и другую направленность – способность отстаивать законные права и требования стоматологических организаций [Абакаров и др., 2009; Герасимова, 2009].

Аудит качества медицинской помощи является механизмом контроля соответствия выполненного стоматологического вмешательства клиническим рекомендациям (протоколы лечения), порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях, правилам медицинского документооборота, медицинским показаниям, противопоказаниям и условиям договора об оказании медицинской помощи [Данилов, 2009; Adams, Jones, 2016].

Тотальное управление качеством медицинских услуг призвано оптимизировать все аспекты медицинского обслуживания потребителей и повысить эффективность лечебного

и реабилитационного процессов по всем аспектам, в настоящее время эта идея получила существенный импульс в виде активной поддержки ВОЗ.

Базовой сущностью деятельности медицинской организации (МО) является качество выполнения стоматологической помощи, при этом экспертиза качества предоставленных медицинских услуг включает итоговую оценку работы исполнителя и субъективную оценку потребителя [Бутова и др., 2007; Бутова и др., 2011].

В отличие от новой версии стандартов (ISO «9000», 2001), тотальное управление качеством способствует реализации общей стратегии по достижению конкурентных преимуществ МО и позволяет им перевести взаимоотношения с пациентами в правовое русло. Последовательное освоение организационных этапов (разработка стандартов; клинических рекомендаций, протоколов лечения, модернизация системы тотального контроля качества) позволяет МО целенаправленно оптимизировать качество выполнения медицинской услуги [Васильцева и др., 2008; Вагнер и др., 2009].

На современном этапе развития гражданского общества между потенциальными пациентами и представителя практического здравоохранения сложились самобытные взаимоотношения. Обилие средств массовой коммуникации резко повысило информированность населения по вопросам медицины, парамедицины, а зачастую дезинформированность. В настоящее время на новый уровень развития вышла доказательная медицина, стремительно развивается высокотехнологичная медицинская помощь. Соответственно, у населения формируются завышенные требования к ожидаемому результату лечения, не всегда совпадающие с реальными условиями оказания того или иного вида медицинской помощи, это подтверждает анализ литературных данных и источники судебно-медицинской практики. Активное развитие платной медицины не является страхованием от ятрогенных осложнений, несовершенства медицинской науки и не снижает прогрессирующего роста стоматологической заболеваемости. В этой связи возрастающие требования к качеству стоматологической помощи со стороны пациентов, дефицит ресурсного обеспечения и низкий уровень правовой грамотности медицинской подсистемы и врачебного сообщества становятся почвой для конфликтных ситуаций между субъектами [Виницкий, 2008; Бондаренко, 2009].

Современные социально-экономические условия и нормативно правовая база практического здравоохранения в сложившейся обстановке не позволяют адекватно реагировать на возникающие конфликты и споры между пациентами и медицинской организацией. Бурное развитие государственного здравоохранения в области предоставления высокотехнологичной медицинской помощи и альтернативные варианты оказания медицинских услуг на возмездной основе диктуют необходимость модернизировать систему контроля качества стоматологических услуг.

С учетом современной законодательной базы разработан, апробирован, внедрён унифицированный пакет внутриорганизационных нормативных правовых актов. Комплекс установленных мероприятий позволит существенно повысить качество стоматологического обслуживания населения и обеспечить правовую защищенность стоматологических медицинских организаций разных форм собственности.

Необходимо отметить, что растет потребность населения в специализированной медицинской помощи. Определяющим фактором развития современной отечественной стоматологии является переход на рыночные рельсы.

Перестроечный период обнажил морально устаревшую систему ответственности за стоматологическое здоровье населения, которая была представлена слабой материально-технической базой, низким уровнем обеспеченности современными стоматологическими материалами и скудным набором прогрессивных методик стоматологического лечения. Из-за дробления специальности на узкие направления потерялась конкретная ответственность лечащего врача за конечный результат стоматологической санации. Исправить ситуацию призвано включение в профессиональный реестр специальности врач-стоматолог



общей практики. В квалификационной характеристике ответственность за диспансеризацию, профилактику, стратегию и тактику стоматологической санации, реабилитацию и конечный результат лечения пациента несет один врач первичного звена стоматолог общей практики.

Реформирование социальной сферы, охватывающей и инфраструктуру здравоохранения, привело к сокращению бюджетных ассигнований государства за период 2000–2008 годов практически на 27 %. Снижению качества оказания медицинских услуг способствовал 50 % дефицит бюджетного финансирования системы здравоохранения. В этой связи произошло существенное сокращение государственной сети стоматологических медицинских организаций – официально более 9,4 %.

В 2000–2010 годах число МО, имеющих в своём составе стоматологические подразделения, уменьшилось на 7,8 %, число ортопедических отделений сократилось на 6,7 %. Повсеместно сокращалось количество коек стоматологических стационаров (около 1 000 ед.). В то же время отмечен значительный рост числа негосударственных стоматологических медицинских организаций, их количество стало сопоставимо с числом государственных, но по причине своей маломощности (численность врачей в негосударственном секторе в 4–4,5 раза уступает аналогичному показателю в государственном секторе) полноценного замещения не произошло.

Непропорциональное финансово-экономическое и социокультурное развитие различных регионов напрямую отражается на состоянии как общего, так и стоматологического здоровья населения данных территорий, а также на положительной динамике здравоохранения в целом по стране.

Социально-экономический кризис в последнее десятилетие способствовал значительному ухудшению состояния здоровья населения РФ. Проведенный мониторинг показателя «общая продолжительность предстоящей жизни» в европейских странах свидетельствует, что наиболее серьезное ухудшение этого показателя зафиксировано в РФ.

Одним из важных показателей, характеризующих «качество жизни», является состояние твёрдых тканей зубов. В современном социуме уделяется особое внимание внешнему облику индивидуума, и в этой связи возрастает роль стоматологического статуса, это подтверждают результаты социального исследования проведённого «British Dental Journal». По категориям «внешний вид», «внутренний комфорт», «подверженность здоровью зубов выбору пищевого рациона», «качество жизни» большинство респондентов (66 %) отметили здоровые зубы и красивую улыбку основным критерием оценки внешнего вида. По мнению опрошенных, термин «качество жизни» включает в себя внутренний комфорт, отсутствие болевых раздражителей, высокие требования к эстетике лица и состоянию зубочелюстной системы.

По данным ВОЗ, распространённость частичной вторичной адентии приближается к 75 %. В общей структуре оказания стоматологической помощи МО РФ данная патология достигает 40–75 % и не зависит от возраста обратившихся за помощью. Частичное отсутствие зубов напрямую влияет на качество жизни пациента, затрагивая как физиологические, так и социальные стороны его бытия. В первую очередь проблемы с целостностью зубов приводят к нарушению функции пережёвывания пищи, что в свою очередь является причиной нарушения процесса пищеварения и поражения всей системы ЖКТ. Также этот дефект влияет на социализацию и психоэмоциональное состояние пациента, у него могут развиваться различные комплексы, поскольку вследствие потери зубов изменяется внешность, нарушается артикуляция и дикция, соответственно, страдает коммуникативная функция. Также частичная вторичная адентия является одной из причин развития специфических осложнений в ЧЛЮ: феномена Попова – Годона, дисфункции ВНЧС и соответствующего болевого синдрома. Отмечаемое снижение доступности стоматологических услуг напрямую связано с сокращением бюджетного финансирования государственных медицинских организаций, нарушением системы диспансеризации и

профилактики. Из расчета на одного жителя РФ число посещений врачей-стоматологов сократилось с 1,5 до 1 посещения в год, а ортопедическая помощь востребована только 21–27 % нуждающимися.

С точки зрения некоторых авторов, причиной сложившейся ситуации является не-правильная акцентуация усилий стоматологов на лечебную стратегию.

Для отечественной медицины во все времена приоритетным было профилактическое направление, обеспечивающее сохранение стоматологического здоровья. Хотя мотивация бережного отношения к зубочелюстной системе у пациентов оставляет желать лучшего.

Фундаментальные работы по анализу системы организации и управления стоматологическими медицинскими организациями разных форм собственности подтвердили необходимость научного подхода к разработке современных управленческих технологий. В настоящее время для повышения эффективности системы управления стоматологической службой первостепенную значимость приобретают организационно-экономические и финансово-хозяйственные вопросы. Положительная динамика в повышении уровня стоматологического здоровья во многом зависит от профессиональной компетенции врача-стоматолога. Необходимую квалификацию имеет стоматолог общей практики (семейный стоматолог, *general dentistry*), она включает до 80 % от общего объема стоматологической помощи. Деятельность врача стоматолога общей практики направлена на сохранение стоматологического здоровья у пациентов на принципах договоренности и взаимной ответственности. В перечень предоставляемых стоматологических услуг входят наблюдение за развитием зубочелюстной системы с раннего детского возраста; привитие навыков гигиены полости рта, проведение профилактических мероприятий; своевременная санация. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий позволяет семейному стоматологу в большинстве случаев не допустить формирования осложнённых форм кариеса. Тем не менее основополагающим принципом работы стоматолога общей практики остается диспансеризация [Бондаренко, 2009].

При оценке структуры стоматологической помощи жителей Москвы и Санкт-Петербурга по обращаемости в 2008–2013 годах выявлено, что от общего числа обратившихся за специализированной помощью третье место (18,6–21,4 %) составляют пациенты пожилого и старческого возраста. Наиболее высока обращаемость (53,7–56,8 %) пациентов данной возрастной категории по поводу одонтогенных воспалительных заболеваний [Алексунин, Митьков, 2016].

Наиболее активным потребителем стоматологических услуг является трудоспособная часть населения (53,9–60,6 %). Объем услуг, оказанных стоматологами на 1 000 населения этой возрастной группы весьма вариабелен. При этом достоверна закономерность – женщинам стоматологических услуг оказывается на 16–18 % больше, чем лицам мужского пола.

Согласно проведенным исследованиям, у женщин интенсивность поражения кариозным процессом выше, чем у мужчин, при этом у женщин в среднем количество запломбированных зубов также выше по сравнению с данным показателем у мужчин. Это свидетельствует о том, что женщины наиболее полно охвачены стоматологической помощью.

Клинически подтверждено, что нарушение окклюзионной поверхности зубов и преждевременная их потеря являются причинами формирования вторичных зубочелюстных деформаций.

Одним из актуальных вопросов остаётся инфекционный контроль в стоматологической клинике. Данная проблема стала намного жестче контролироваться администрацией МО, санитарно-эпидемиологической службой, руководством органов здравоохранения, при этом увеличились требования пациентов к асептике (антисептике). Стоматологи вошли в группу риска заражения такими опасными заболеваниями, как туберкулез, ВИЧ-инфекции, вирусный гепатит [Sreebny, 2016]. Огромный ряд нерешенных проблем наблюдается в организации труда стоматологов и зубных врачей. Отсутствие института асси-



стендов врача, нехватка квалифицированных медицинских сестер негативно сказываются на рационализации труда стоматолога и качестве стоматологических услуг. Из мировой стоматологической практики видно, что высокую интенсификацию труда врача-стоматолога за рубежом обеспечили соответствующие материально-техническое оснащение и медицинская подсистема [Wachter, 2018].

При оценке планирования стоматологической помощи особое внимание уделяется укомплектованности врачебными кадрами. В 2013 г. укомплектование стоматологами по РФ составило в среднем 86,6 %, в г. Москве – 76,1 %, в Центральном федеральном округе – 83,0 %.

Причинами некомплекта стоматологических кадров в государственных МО принято считать низкую заработную плату и отсутствие возможности её увеличения за счет роста объема и качества медицинских услуг [Вагнер, Смирнова, 2010].

Одним из важных критериев, определяющих качество труда и степень лечебной нагрузки врача, принято считать количество пациентов в смену, интенсивность их обслуживания, сложность стоматологического вмешательства согласно условным единицам труда [Wachter, 2018].

Заключение

Применение экспертных оценок при анализе качества предоставляемой медицинской стоматологической помощи важно и целесообразно. Результаты нашего исследования дают все основания подтвердить, что действенная и эффективная система контроля за качеством предоставляемых услуг существенно повышает культуру, уровень и конечный результат стоматологической помощи профильным больным. В практическую деятельность базовой негосударственной стоматологической МО ООО «РЕНЕССАНС» внедрён нами разработанный стандарт взаимодействия врачебного персонала и медицинской подсистемы, он устанавливает последовательность действий и манипуляций в ходе комплексной санации больных стоматологического профиля.

На создание этого стандарта взаимодействия автора побудил личный мотив пациента, который обратился в лечебно-профилактическое учреждение за стоматологической помощью. Стандарт взаимодействия является своеобразной «дорожной картой», согласно которой определяется порядок движения пациента по структурным подразделениям МО, а также комплексного восстановления структуры и функций зубочелюстной системы, включая её эстетическую составляющую. Установлен порядок первичного обращения пациента в стоматологическую МО:

- детальное стоматологическое обследование ЗЧС, заполнение медицинской документации, установление диагноза и фоновой патологии;
- составление комплексного плана санации и «дорожной карты» последовательности лечебно-профилактических мероприятий;
- первичное рентгенологическое обследование, направление на консультацию к смежным специалистам, профессиональная чистка зубов.

Кроме того, в нестандартных ситуациях для определения наиболее оптимальных методов и средств лечения возможен консилиум специалистов, который также определит их скоординированное взаимодействие. Обязательным является еженедельный мониторинг соблюдения всех намеченных лечебных мероприятий. Чёткое соблюдение установленного алгоритма в комплексном лечении и качество оказанной медицинской помощи подтверждает высокий уровень профессионализма врачебного персонала.

Установленные стандартом требования, использование современных медицинских технологий и соответствующих материально-технических ресурсов, высокая квалификация врачебного и сестринского персонала, грамотное ведение медицинской документации являются критериями экспертизы качества стоматологических услуг. Данные экспертизы

качества, проводимой по оценочным критериям, вносятся в «Протокол экспертизы законченного случая лечения», это позволяет объективизировать оценку качества оказанных услуг. Внедрение усовершенствованной модели системы контроля качества позволило аргументировано обосновать клиническую, экономическую, организационную значимость и эффективность данной новаторской идеи.

Список источников

1. Анализ рынка стоматологических услуг в России в 2008–2012 гг., прогноз на 2013–2017 гг. Маркетинговое Агентство «BusinesStat». 2013. 94 с.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2013 году. Здравоохранение Российской Федерации. 2014. 2: 3–23.

Список литературы

1. Абакаров С.И. 2009. О необходимости дополнения номенклатуры специальностей позицией «организация и управление стоматологической службой». Стоматология. 3: 8–12.
2. Алексунин В.А., Митьков С.А. 2006. Социальные аспекты платных медицинских услуг. Социологические исследования. 5: 72–75.
3. Бондаренко Н.Н. 2009. Стоматолог и пациент. Правовая действительность. М.: Медицинская книга. 124 с.
4. Бутова В.Г., Зиминая Э.В., Каплан М.З. 2007. Управление качеством стоматологической помощи. М.: Издательский Дом «STBOOK». 224 с.
5. Бутова В.Г., Пашков К.А., Мальгинов Н.Н. 2007. Предпринимательская деятельность стоматологических организаций. М., 292 с.
6. Бутова В.Г., Бычов В.И., Умарова К.В. 2011. Экспертиза качества стоматологической помощи. Институт стоматологии. 3 (52): 14–17.
7. Вагнер В.Д., Данилов Е.О., Максимовский Ю.М. 2009. Новые санитарно-гигиенические требования к стоматологическим организациям. Институт Стоматологии. 4 (45): 12–17.
8. Вагнер В.Д., Смирнова Л.Е. 2010. Актуальные вопросы оказания стоматологической помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования. Институт стоматологии. 1: 10–13.
9. Вагнер В.Д., Шевченко С.С., Кузьмина Э.М., Шевченко О.В., Сахарова Э.Б., Кисельникова Л.П., Разживин Д.А., Хаустова С.О. 2011. Методические рекомендации по вопросам организации, лицензирования и аккредитации медицинских организаций при виде деятельности по специальности стоматология профилактическая. М.: Медицинская книга. 42 с.
10. Васильцева Л.И., Харитонов М.П., Долгих А.А. 2008. К вопросу о доступности стоматологических услуг населению. Проблемы стоматологии. 1: 43–44.
11. Виницкий Д.В. 2008. Рынок негосударственных медицинских услуг: специфика конкурентных отношений в регионе: Автореф. дис. ... канд. экон. наук. Тамбов. 21 с.
12. Герасимова С.В. 2009. Управление конкурентоспособностью в сфере услуг стоматологических клиник: Автореф. дис. ... канд. экон. наук. СПб. 19 с.
13. Данилов Е.О. 2009. Проблемы организации стоматологической помощи в системе ОМС. Институт стоматологии. 3: 22–23.
14. Adams A.B., Jones D.A. 2016. The agar-replica technique for dental caries diagnosis. Has its time arrived? Northwest Dent. 75, 4.
15. Schaufell W.B., Enzmann D., Girault N. 2015. Measurement of burnout: In Professional Burnout: Recent Development in Theory and Research. Eds. A review. Washington DC: Taylor&Francis. 199–215.
16. Sreebny L.M. 2016. Saliva: its role in a health and disease (DI Working Group 10, Core). Int. Dent. 42: 291–304.
17. Wachter R.M. 2018. Rationing health care: preparing for a new era. R. Southern Med. J. 88: 25–32.



References

1. Abakarov S.I. 2009. O neobходимosti dopolnenija nomenklatury special'nostej poziciej «organizacija i upravlenie stomatologicheskoy sluzhboj» [About the necessity of additions to nomenclature of professions the position of «organization and management of dental service»]. Stomatologija. 3: 8–12.
2. Aleksunin V.A., Mit'kov S.A. 2006. Social'nye aspekty platnyh medicinskih uslug [Social aspects of paid medical services]. Sociologicheskie issledovaniya. 5: 72–75.
3. Bondarenko N.N. 2009. Stomatolog i pacient. Pravovaja dejstvitel'nost' [A dentist and a patient. Legal reality]. M.: Medicinskaja kniga. 124 s.
4. Butova V.G., Zimina Je.V., Kaplan M.Z. 2007. Upravlenie kachestvom stomatologicheskoy pomoshhi [Dental care quality control]. M.: Izdatel'skij Dom «STBOOK». 224 s.
5. Butova V.G., Pashkov K.A., Mal'ginov N.N. 2007. Predprinimatel'skaja dejatel'nost' stomatologicheskikh organizacij [Dentist organizations business operations]. M., 292 s.
6. Butova V.G., Bychov V.I., Umarova K.V. 2011. Jekspertiza kachestva stomatologicheskoy pomoshhi [Dental care quality evaluation]. Institut stomatologii. 3 (52): 14–17.
7. Vagner V.D., Danilov E.O. Maksimovskij Ju.M. 2009. Novye sanitarno-gigienicheskie trebovanija k stomatologicheskim organizacijam [New sanitary and hygienic requirements for dental organizations]. Institut Stomatologii. 4 (45): 12–17.
8. Vagner V.D., Smirnova L.E. 2010. Aktual'nye voprosy okazaniya stomatologicheskoy pomoshhi v ramkah programmy objazatel'nogo medicinskogo strahovaniya [Relevant issues of dental care as part of compulsory medical insurance program]. Institut stomatologii. 1: 10–13.
9. Vagner V.D., Shevchenko S.S., Kuz'mina Je.M., Shevchenko O.V., Saharova Je.B., Kisel'nikova L.P., Razzhivin D.A., Haustova S.O. 2011. Metodicheskie rekomendacii po voprosam organizacii, licenzirovaniya i akkreditacii medicinskih organizacij pri vide dejatel'nosti po special'nosti stomatologija profilakticheskaja [Methodological recommendations on the issues of organization, licensing and accreditation of medical organizations with business activity on a degree of prophylaxis dentistry]. M.: Medicinskaja kniga. 42 s.
10. Vasil'ceva L.I. Haritonova M.P., Dolgih A.A. 2008. K voprosu o dostupnosti stomatologicheskikh uslug naseleniju [On the issue of availability of dental services for people]. Problemy stomatologii. 1: 43–44.
11. Vinickij D.V. 2008. Rynok negosudarstvennyh medicinskih uslug: specifika konkurentnyh otnoshenij v regione [Non-government medical services market: specifics of competitive relations in the region]: Avtoref. dis. ... kand. jekon. nauk. Tambov. 21 s.
12. Gerasimova S.V. 2009. Upravlenie konkurentosposobnost'ju v sfere uslug stomatologicheskikh klinik [Management of competitiveness in the sphere dental clinic services]: Avtoref. dis. ... kand. jekon. nauk. SPb. 19 s.
13. Danilov E.O. 2009. Problemy organizacii stomatologicheskoy pomoshhi v sisteme OMS [Issues of dental services organization in compulsory medical insurance (CMI) system]. Institut stomatologii. 3: 22–23.
14. Adams A.B., Jones D.A. 2016. The agar-replica technique for dental caries diagnosis. Has its time arrived? Northwest Dent. 75, 4.
15. Schaufell W.B., Enzmann D., Girault N. 2015. Measurement of burnout: In Professional Burnout: Recent Development in Theory and Reserch. Eds. A review. Washington DC: Taylor&Francis. 199–215.
16. Sreebny L.M. 2016. Saliva: lets role in a health and disease (DI Working Group 10, Core). Int. Dent. 42: 291–304.
17. Wachter R.M. 2018. Rationing health care: preparing for a new era. R. Southern Med. J. 88: 25–32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хубиева Белла Хасановна, ассистент кафедры стоматологии медицинского института Северо-Кавказской гуманитарной академии, Черкесск, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bella Kh. Khubieva, Assistant of the Department of Dentistry of the Medical Institute of the North Caucasus Humanitarian Academy, Cherkessk, Russia



Зеленский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия

Vladimir A. Zelensky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Practice Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia



УДК 661.314.9-08

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-582-589

Выбор лечебных материалов в качестве корневого наполнителя среди биоактивных силеров (обзор литературы)

С.Е. Орлова, В.А. Иванова, Л.К. Арыхова, В.В. Борисов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии.
Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: karapeta@narod.ru

Аннотация. Данная обзорная статья направлена на выбор наилучшего материала среди представленных на рынке. В стоматологической практике зачастую используют ProRoot MTA (Dentsply), Biodentine (Septodont) и IRM (Dentsply). Основной целью эндодонтического лечения является профилактика или излечение апикального периодонтита и обеспечение контроля над инфекцией. Пломбировочный материал должен не только предотвращать попадание болезнетворных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в полость зуба, но и способствовать нормальному развитию пародонта. Одними из их главных свойств являются непроницаемость для биологических жидкостей, быстрота отверждения, биологическая инертность к тканям организма в целом, рентгеноконтрастность, низкая теплопроводность, простота и легкость в применении, высокая адгезия и адаптируемость под корневой канал. Терапия представляет собой последовательность действий, включающих механическую и химическую очистку от микробной флоры, формирование, медикаментозную обработку и obturation. Профилактические мероприятия традиционно проводят через отверстие, произведенное в коронке пораженного зуба. Для того чтобы методика пломбирования была успешной, как правило, требуется силер (герметик) и филлер (заполнитель), которые обычно представляют собой гуттаперчевые штифты. Качество оказанной помощи во многом определяется правильно выбранным лечебным материалом, претендующим на лучшие свойства. Biodentine (Septodont) является сравнительно новым материалом на рынке, который соответствует ProRoot MTA (Dentsply). Были рассмотрены и сопоставлены химический состав, свойства и применение выбранных материалов.

Ключевые слова: Biodentine, MTA, IRM, корневой наполнитель, герметичность, биосовместимость, рентгеноконтрастность, адгезия, эндодонтия.

Для цитирования: Орлова С.Е., Иванова В.А., Арыхова Л.К., Борисов В.В. 2020. Выбор лечебных материалов в качестве корневого наполнителя среди биоактивных силеров (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 43 (4): 582–589. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-582-589.

The selection of medicinal materials as a root filler among bioactive sealer (review of literature)

Sofia E. Orlova, Varvara A. Ivanova, Leila K. Arykhova, Vitaly V. Borisov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), department of propaedeutics of dental diseases, Institute of dentistry, 8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract. This review article is aimed at selecting the best material available on the market. In dental practice, ProRoot MTA (Dentsply), Biodentine (Septodont), and IRM (Dentsply) are often used. The main goal of endodontic treatment is to prevent or cure apical periodontitis and to control the infection. The filling material should not only prevent the ingress of pathogens and their waste products into the tooth cavity, but

also contribute to the normal development of periodontal disease. One of their main properties are: impermeability to biological fluids, fast curing, biological inertness to the tissues of the body as a whole, x-ray contrast, low thermal conductivity, simplicity and ease of use, high adhesion and adaptability to the root canal. Therapy is a sequence of actions that include mechanical and chemical cleaning of microbial flora, formation, drug treatment and obturation. Preventive measures are traditionally carried out through the hole made in the crown of the affected tooth. In order for the sealing technique to be successful, a sealer (sealer) and filler (filler) are usually required, which is usually gutta-percha pins. The quality of care provided is largely determined by the correctly selected medical material that claims to have the best properties. Biodentine (Septodont) is a relatively new material on the market that corresponds to ProRoot MTA (Dentsply). The chemical composition, properties, and application of the selected materials were reviewed and compared. The review included a total of 8 review articles and 8 in vitro and in vivo studies.

Keywords: Biodentine; MTA; IRM; root filler; tightness; biocompatibility; radiopaque; adhesion; endodontics.

For citation: Orlova S.E., Ivanova V.A., Arykhova L.K., Borisov V.V. 2020. The selection of medicinal materials as a root filler among bioactive sealer (review of literature). Challenges in Modern Medicine. 43 (4): 582–589 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-582-589.

Минеральный агрегат триоксида был представлен в качестве материала в 1998 г. университетом Лома-Линда (США). МТА состоит из мелких гидрофильных частиц, которые затвердевают в присутствии влаги. Основными компонентами цемента являются трехкальциевый алюминат, три- и дикальций силикат, тетракальций-алюмоферрит и кальция сульфатдигидрат (гипс). В качестве рентгеноконтрастного вещества применяется оксид висмута. Порошок замешивается на стерильной воде и вносится с помощью шприца или другим способом. Данный материал представляет собой щелочной цемент с pH 12,5 с низкой удельной работой разрыва, плохой растворимостью и большей рентгенопрозрачностью, чем дентин. Производитель утверждает, что МТА отвечает всем требованиям. Материал впервые был использован в качестве апикальной пломбы в ретроградных операциях, но в настоящее время применяется для пломбирования корней, формирования апикальных пломб, закрытия корневых перфораций и для непосредственной укупорки пульпы [Бекмуратов, Джураева, 2013; Хабазе и др., 2019; Akhavan Zanjani et al., 2017].

Biodentine (Septodont) – это еще один силикатный материал на основе МТА, обладающий аналогичными характеристиками. Производитель заявляет, что данный материал имеет лучшие механические и эксплуатационные свойства по сравнению с МТА [Ivanova et al., 2014]. В основном содержит трикальций и дикальций силикат, карбонат кальция. Диоксид циркония в составе материала служит контрастным веществом. Смешивание порошка с жидкостью приводит к затвердеванию цемента. Частицы силиката кальция вступают в реакцию с водой до получения раствора с высоким pH – 12,5, содержащего ионы кальция и силиката, гидрат-ионы. С течением времени гидратированный гель силиката кальция полимеризуется, щелочность окружающей среды увеличивается за счет высвобождения ионов гидроксида кальция [Shamkhalov et al., 2013]. Суммарно реакцию можно представить:



Biodentine может быть использован для обработки корневых перфораций, внутренней и внешней резорбции, формирования апикальной пломбы, пломбирования корней, укупорки пульпы и пульпотомии, а также для временной герметизации полостей [Иващенко, 2018]. Однако существует мало исследований, оценивающих его герметизирующую способность [Тарасенко, Григорьянц, 2018].

IRM – это герметизирующий материал, укрепленный полимером и включающий оксид цинка и эвгенол. При замешивании оксида цинка на эвгеноле в результате реакции образуется кристаллический цинка эвгенолят, имеющий пластичную структуру. По заверениям производителя, материал легко вводится в кариозные полости, герметично закры-



вает дефект, биологически совместим с тканями зуба и не растворим в ротовой жидкости и слюне. Используется в качестве корневого наполнителя, временной реставрации и изолирующей прокладки [Ивашенко, 2018].

Одним из основных критериев к выбору материала является время его отверждения. Время отверждения определяется как продолжительность времени с момента смешивания материала до тех пор, пока на поверхности не будут образовываться вдавления от прикосновения инструмента. Biodentine застывает за 12 мин, тогда как МТА – за 2 ч 45 мин. IRM затвердевает намного быстрее – через 5 мин после начала замешивания. Более короткое время схватывания исключает риск повторного бактериального загрязнения. Загрязнение кровью влияет на прочность связи МТА независимо от времени схватывания. Одним из преимуществ Biodentine является то, что контаминация не оказывает влияния на прочность связи [Akhavan Zanjani et al., 2017; Kaur et al, 2017].

Успешная терапия корневых каналов направлена на уничтожение патогенных микроорганизмов в корневом канале и заполнение его пломбировочным материалом для предотвращения повторного периодонтита, вызванного бактериальной инфекцией. Герметизация играет важную роль в предотвращении попадания патогенов в полость зуба. Герметизирующая способность материалов на основе силиката кальция обусловлена его способностью образовывать поверхностные кристаллы гидроксиапатита при контакте с фосфатами, содержащимися в биологических жидкостях. Biodentine в этом случае имеет преимущество перед МТА, так как сочетает не только высокую прочность на сжатие и изгиб, но и химико-механическое сцепление с зубом и композитом. Malhotra S. и Hegde M. [Malhotra and Hegde, 2015] в своей работе сравнивали герметизирующую способность Biodentine и МТА. Для исследования было взято 60 запломбированных однокорневых верхнечелюстных центральных резцов. Образцы погрузили в краситель метиленовый синий 2 % на 48 ч. По истечении времени была произведена продольная резекция корня. Глубину проникновения красителя оценивали с помощью микроскопа. Микроподтекания были в каждом образце, однако наименьшее количество красителя было в образцах, запломбированных Biodentine. Результаты указывают на то, что меньший размер частиц данного материала способствует лучшей адаптационной способности на поверхности полости и границе заполнения. Уменьшение объема и количества пор привело к улучшению герметичности. Однако в исследовании Bolhari B. и соавт. [Bolhari et al., 2015] показали сопоставимую герметизирующую способность минерального агрегата триоксида и Biodentine, согласно которому они оба имеют один и тот же главный ингредиент в составе. Пломбировочные материалы помещали в корневые каналы, подготовленные ультразвуковым методом. Половину образцов в каждой группе подвергали воздействию нормального физиологического раствора, а другую – свежей цельной человеческой крови. Было показано, что заражение крови не влияет на предельную адаптацию МТА и Biodentine. Mohamed Nabeel и Hossam M. Tawfik [Nabeel et al., 2019] также сравнивали герметизирующую способность Pro Root МТА и Biodentine. Было взято 20 извлеченных центральных резцов верхней челюсти человека. Обтурацию проводили с помощью гуттаперчевых штифтов и указанных выше материалов. Для оценки герметизирующей способности использовали метод фильтрации жидкостью в течение 24 ч одной недели и одного месяца после установки. Результаты исследования показали, что как МТА, так и Biodentine проявляют микропротекание, но есть разница в величине утечки на разных временных интервалах. Через один день образцы МТА имели более высокий вымыв материала по сравнению с Biodentine. Относительно более высокие показатели вымыва у МТА ProRoot могут быть связаны с более длинным временем отверждения. Стоит отметить, что разница была не велика ($P > 0,5$). Через неделю оба материала показали повышенную степень утечки без существенной разницы. Однако через месяц образцы минерального агрегата триоксида продемонстрировали снижение среднего значения утечки, тогда как показатели Biodentine продолжали увеличиваться. Авторы работы заключили, что герметизирующая способность МТА превышает таковую у Biodentine.

Han L. и Okiji T. [Han and Okiji, 2011] сравнивали поглощение кальция и кремния, выделяющихся из лечебных эндодонтических материалов, дентином корневого канала. Результаты показали, что МТА и Biodentine образовали tag-подобные структуры, состоящие из самого материала и богатых кальцием и фосфатами кристаллических отложений. Толщина слоя, богатого кальцием и кремнием, больше увеличивалась с течением времени у Biodentine, чем у минерального агрегата триоксида. Это говорит о том, что образование апатитов способствует уменьшению утечки за счет дентинных взаимодействий. В работе Chong B.S. и соавторы [Chong et al., 2009] сравнивали МТА и IRM в качестве герметиков в эндодонтической стоматологии. Для того чтобы оценить результаты, использовали рентгенограммы, сделанные через 1 нед., 3 мес. и год после вмешательства. Наибольшее количество зубов с полным заживлением наблюдалось при использовании МТА. Показатель успешных результатов данного материала (84 % через 12 и 92 % через 42 мес.) был выше, чем у IRM (76 % через 12 и 87 % через 24 мес.).

В тех случаях, когда есть непосредственный контакт с окружающей соединительной тканью, важно восстановить утраченный дентин. Для минерализации материал должен не только иметь щелочные значения pH, но и высвобождать ионы кальция. Ионы кальция, выделяемые из цемента, вступают в реакцию с фосфат-ионами. Это приводит к минерализации и образованию твердых тканей зуба. Sawyer A.N. и соавторы [Sawyer et al., 2012] заявили, что оксид трикальция в цементе взаимодействует с тканевой жидкостью и стимулирует регенерацию дентина, индуцируя дифференцировку одонтобластов из клеток-предшественников пульпы. Han L. и Okiji T. [Han and Okiji, 2011] показали, что Biodentine обладает более выраженной способностью к биоминерализации, чем МТА, так как шире образует слой кальция и кремния, богатого на границе материал – дентин. В исследовании Lindeboom J.A. и соавторы [Lindeboom et al., 2005] сравнивали минеральный агрегат триоксида и IRM. Взрослых пациентов случайным образом распределяли для пломбирования корневых каналов данными материалами. Для сравнения использовали рентгенограммы, сделанные сразу после вмешательства, через 12 и 24 мес. Полное заживление наблюдалось в 64 % зубов, обработанных МТА, против 50 % зубов, обработанных IRM. Статистически значимых различий между двумя стоматологическими материалами не обнаружено. Наиболее полное заживление наблюдалось у МТА. В работе сравнивали цитотоксичность МТА и IRM. Для контроля использовали индикатор фибробластов L929. IRM, одобренный FDA материал, имел значительно большую цитотоксичность, чем МТА.

Пористость оказывает влияние на многие факторы, такие как адсорбция, проницаемость в дентинные каналы, прочность и плотность материала в целом. Приспособляемость материала к дентину зависит от микромеханической адгезии. Sarkar N.K. и соавторы [Sarkar et al., 2005] продемонстрировали, что МТА обладает оптимальным уплотнением, которое улучшается с течением времени. Авторы сделали вывод, что кальций, выделяемый из минерального агрегата триоксида, вступает в реакцию с фосфатами в синтетической тканевой жидкости, образуя гидроксипатит. Biodentine и IRM показали самый низкий уровень пористости. В работе Fabricio Guerrero и Esther Berástegui [Fabricio, Esther, 2018] сравнивали пористость МТА и Biodentine. Были взяты 16 образцов и разделены в соответствие с используемыми материалами. Через 24 ч образцы сканировали с помощью микро-КТ. Результаты были аналогичны работе De Souza E.T. с соавторами [De Souza et al., 2013], в которой Biodentine показал лучшие свойства пористости, по сравнению с МТА. Biodentine также показал значительную эффективность в качестве ремонтного материала даже после воздействия различных эндодонтических ирригационных растворов, таких как NaOCl, хлоргексидин и физиологический раствор, в то время как минеральный агрегат триоксида имел самую низкую прочность связи с корневым дентином.

Для обнаружения стоматологического материала на рентгенограмме в его составе должен быть рентгеноконтрастный компонент. В Biodentine в этих целях используется оксид циркония. В материалы МТА и IRM добавляют оксид висмута. Причиной выбора оксида циркония является его биосовместимость к тканям зуба и устойчивостью к коррозии



[Malkondu et al., 2014]. Biodentine плохо различим на рентгенограмме, потому что рентгеноконтрастность находится в области дентина. Это создает трудности с точки зрения практического применения. Авторы работ заключили, что радиопрозрачность этого материала оказалась ниже по сравнению с МТА и IRM [Mozayeni Mohammad Ali et al., 2009].

Grech L. и соавторы [Grech et al., 2013] оценивали физические свойства материалов. Авторы продемонстрировали отрицательные значения растворимости для прототипа цемента, биоагрегата и Biodentine. Данный результат объясняют осаждением гидроксиапатита на поверхности матрикса при контакте с синтетическими жидкостями. Длительный контакт МТА с корневым дентином оказал пагубное воздействие на дентин зуба.

Как было сказано ранее, Biodentine, МТА и IRM в результате смешивания дают щелочную реакцию. Длительное воздействие гидроксида кальция изменяет устойчивость дентина к неблагоприятным факторам. Важно учитывать влияние выделяемого соединения на коллаген, содержащийся в тканях зуба. В исследовании Sawyer A.N. и соавторы [Sawyer et al., 2012] оценивали, не оказывает ли длительное применение гидроксида кальция отрицательного воздействия на ткани зуба. Были взяты образцы дентина, извлеченные из больших коренных зубов. Образцы разделили на 3 группы на основе материала, воздействию которым он подвергался (3-я группа была контрольной). Данные были сняты через 24 ч. По результатам работы выявлено, что и Biodentine, и минеральный агрегат триоксида изменили прочность дентина после нахождения в 100 % влажности. Biodentine показал высокий вымыв материала при каждой капле жидкости [De Souza et al., 2013].

Борьба с микробной инфекцией является особой проблемой в эндодонтической стоматологии. Часть бактерий остается в канале после химической и механической подготовки. Таким образом, корневой наполнитель должен быть не только рентгеноконтрастным, высоко адгезивным, нетоксичным и биосовместимым, но также бактерицидным или бактериостатическим и обеспечивать хорошее уплотнение. Vineeta Nikhil и соавторы [Nikhil et al., 2014] определяли, будет ли добавление 2 % хлоргексидина глюконата и 10 % доксициклина влиять на антимикробную активность Biodentine и МТА против *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Streptococcus mutans*. Три лунки готовили на агаровой среде со стандартизированными суспензиями каждого микроорганизма. Порошок Biodentine, смешанный с 2 % хлоргексидином или 10 % доксициклином, помещали для заполнения каждой скважины. Пластины инкубировали при 37 °С в соответствии с требованиями к микробному росту. Данные проанализировали с помощью независимого теста для сравнения различий между 3 препаратами цемента для разных микроорганизмов. Все реагенты подавляли рост микроорганизмов. Наибольшие средние диаметры зоны ингибирования для всех микроорганизмов были обнаружены вокруг Biodentine и хлоргексидина, за которыми следовали только Biodentine и доксициклин. Добавление 2 % хлоргексидина глюконата в Biodentine усиливало антимикробную активность в отношении всех микроорганизмов, кроме *Candida albicans*. А добавление 10 % доксициклина подавляло всю инфекцию.

Заключение

В свою очередь материалы МТА обладают отличительными особенностями от других материалов данной группы. У МТА высокая радиопрозрачность, он обладает оптимальным уплотнением, ему присуща минимальная цитотоксичность в сочетании с высоким поглощением кальция и кремния дентином. Данный вид материалов необходим на повседневном приеме как стоматолога, проводящего лечение детей, так и стоматолога-терапевта при лечении взрослых. Таким образом, использование проверенных ретроградных пломбировочных материалов имеет решающее значение для апикальной герметизации, для качественной obturation корневых каналов на этапе эндодонтического лечения или покрытия открытой пульпы, а также кариеса корня. Данная группа материалов относится к биоактивным заменителям дентина с расширенными показаниями в использовании. Дальнейшей эволюцией МТА являлось повышение физических и биологических

свойств лечебного материала и преобразование его в Biodentine. Эти свойства объясняются наличием более мелкого размера частиц с использованием оксида циркония в качестве рентгеноконтрастного вещества, отсутствием дициклового силиката, добавлением хлорида кальция и гидрорастворимого полимера. Все это позволяет сделать данный материал универсальным для различных клинических случаев и выполнения задач, стоящих перед врачом-стоматологом. На сегодняшний день Biodentine является наиболее пригодным для эндодонтической стоматологии с учетом его качеств и широкого применения.

Список литературы

1. Бекмурадов Б.А., Джураева Ш.Ф. 2013. Современные материалы и методы obturation системы корневых каналов зубов. Вестник Авиценны, 6: июль-сентябрь, 2013.
2. Иващенко В.А., Адамчик А.А. 2018. Эффективность применения современных материалов при биологическом методе лечения экспериментального пульпита. Российский Стоматологический Журнал 22 (6).
3. Тарасенко С.В., Григорьянц Л.А., Гор И.А., Медведева И.В., Погосян Г.Р. 2018. Анализ антибактериального действия пломбировочных материалов для постоянной obturation каналов. Российский Стоматологический Журнал, 22 (5).
4. Хабазе З.С., Зорян А.В., Магай В.Е., Илюшина А.И., Магомедов О.И., Какабадзе Н.М., Абазян М.Д. 2019. Biodentine™ Или MTA ProRoot™: Сравнительный анализ применения в эндодонтической практике. Эндодонтия Today; 47–53.
5. Akhavan Zanjani V., Tabari K., Sheikh-Al-Eslamian S.M., Abrandabadi A.N. 2017. Physiochemical Properties of Experimental Nano-Hybrid MTA. Journal of Medicine and Life, 182–87.
6. Bolhari Behnam, Kazem Ashofteh Yazdi, Farnood Sharifi, Salma Pirmoazen. 2015. Comparative Scanning Electron Microscopic Study of the Marginal Adaptation of Four Root-End Filling Materials in Presence and Absence of Blood. Journal of Dentistry (Tehran, Iran), 226–34.
7. Chong B.S., Pitt Ford T.R., Hudson M.B. 2009. A Prospective Clinical Study of Mineral Trioxide Aggregate and IRM When Used as Root-End Filling Materials in Endodontic Surgery. International Endodontic Journal, 502–6.
8. Fabricio Guerrero and Berástegui Esther. 2018. Porosity Analysis of MTA and Biodentine Cements for Use in Endodontics by Using Micro-Computed Tomography. Journal of Clinical and Experimental Dentistry.
9. Grech L., Mallia B., Camilleri J. 2013. Characterization of Set Intermediate Restorative Material, Biodentine, Bioaggregate and a Prototype Calcium Silicate Cement for Use as Root-End Filling Materials. International Endodontic Journal, 623–41.
10. Han L., Okiji T. 2011. Uptake of Calcium and Silicon Released from Calcium Silicate-Based Endodontic Materials into Root Canal Dentine. International Endodontic Journal, 1081–87.
11. Ivanova E.V., Shamkhalov G.S., Dmitrieva N.A., Akhmedova Z.R. 2014. Specific Features of Materials for Initial Pulpitis Treatment. Stomatologia, 281–84.
12. Kaur M., Singh H., Dhillon J.S., Batra M., Saini M. 2017. MTA versus Biodentine: Review of Literature with a Comparative Analysis. Journal of Clinical and Diagnostic Research.
13. Lindeboom Jerome A.H., Frenken Joost W.F.H., Kroon Frans H.M., Hans P. van den Akker. 2005. A Comparative Prospective Randomized Clinical Study of MTA and IRM as Root-End Filling Materials in Single-Rooted Teeth in Endodontic Surgery. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics, 495–500.
14. Malhotra Sakshi, Mithra N. Hegde. 2015. Analysis of Marginal Seal of ProRoot MTA, MTA Angelus Biodentine, and Glass Ionomer Cement as Root-End Filling Materials: An in Vitro Study. Journal of Oral Research and Review, 44–49.
15. Malkondu Özlem, Meriç Karapinar Kazandağ, Ender Kazazoğlu. 2014. A Review on Biodentine, a Contemporary Dentine Replacement and Repair Material. BioMed Research International.
16. Mozayeni Mohammad Ali, Amin Salem Milani, Laleh Alim Marvasti, Fatemeh Mashadi Abbas and Seyed Jalil Modaresi. 2009. Cytotoxicity of Cold Ceramic Compared with MTA and IRM. Iranian Endodontic Journal, 106–11.
17. Nabeel Mohamed, Hossam M. Tawfik, Ashraf M.A. Abu-Seida, Abeer A. Elgendy. 2019. Sealing Ability of Biodentine versus ProRoot Mineral Trioxide Aggregate as Root-End Filling Materials. Saudi Dental Journal, 16–22.



18. Nikhil Vineeta, Molly Madan, Charu Agarwal, Navleen Suri. 2014. Effect of Addition of 2 % Chlorhexidine or 10 % Doxycycline on Antimicrobial Activity of Biodentine. *Journal of Conservative Dentistry*, 271–75.
19. Sarkar N.K., Caicedo R., Ritwik P., Moiseyeva R., Kawashima I. 2005. Physicochemical Basis of the Biologic Properties of Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of Endodontics*, 97–100.
20. Sawyer Allen N., Sergey Y. Nikonov, Alaina K. Pancio, Li Na Niu, Kelli A. Agee, Robert J. Loushine, Roger N. Weller, David H. Pashley and Franklin R. Tay. 2012. Effects of Calcium Silicate-Based Materials on the Flexural Properties of Dentin. *Journal of Endodontics*, 603–6.
21. Shamkhalov G.S., Ivanova E.V., Dmitrieva N.A., Akhmedova Z.R. 2013. Comparative Study of Antimicrobial Activity of «Biodentin» and «Rootdent» Cements and «Futurabond NR» Adhesive. *Stomatologia*, 37–39.
22. De Souza, Erika Thuanne Gonçalves, Michele Dias Nunes Tameirão, Juliana Marins Roter, Joaquim Teixeira De Assis, Aline De Almeida Neves and Gustavo André De-Deus. 2013. Tridimensional Quantitative Porosity Characterization of Three Set Calcium Silicate-Based Repair Cements for Endodontic Use. *Microscopy Research and Technique*, 1450–57.

References

1. Bekmuradov B.A., Dzhuraeva Sh.F. 2013. Sovremennye materialy i metody obturacii sistemy kornevyh kanalov zubov [Modern Materials and methods of Obturation Of the root Canal system of Teeth]. *Vestnik Avicenny*, 6: ijul'-sentjabr', 2013 g.
2. Ivashhenko V.A., Adamchik A.A. 2018. Jefferektivnost' primenenija sovremennyh materialov pri biologicheskom metode lechenija jeksperimental'nogo pul'pita [Efficiency of using modern materials in the biological treatment of experimental pulpitis]. *Rossijskij Stomatologicheskij Zhurnal*, 22 (6).
3. Tarasenko S.V., Grigor'janc L.A., Gor I.A., Medvedeva I.V., Pogosjan G.R. 2018. Analiz antibakterial'nogo dejstvija plombirovochnyh materialov dlja postojannoj obturacii kanalov [Analysis of the antibacterial effect of filling materials for permanent channel obturation]. *Rossijskij Stomatologicheskij Zhurnal*, 22 (5).
4. Habadze Z.S., Zorjan A.V., Magaj V.E., Iljushina A.I., Magomedov O.I., Kakabadze N.M., Abazjan M.D. 2019. Biodentine™ Ili MTA ProRoot™: Sravnitel'nyj analiz primenenija v jendodonticheskoj praktike [Biodentine™ Or MTA Proroot: Comparative analysis Of application in Endodontic Practice]. *Jendodontija Today*; 47–53.
5. Akhavan Zanjani V., Tabari K., Sheikh-Al-Eslamian S.M., Abrandabadi A.N. 2017. Physiochemical Properties of Experimental Nano-Hybrid MTA. *Journal of Medicine and Life*, 182–87.
6. Bolhari Behnam, Kazem Ashofteh Yazdi, Farnood Sharifi, Salma Pirmoazen. 2015. Comparative Scanning Electron Microscopic Study of the Marginal Adaptation of Four Root-End Filling Materials in Presence and Absence of Blood. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 226–34.
7. Chong B.S., Pitt Ford T.R., Hudson M.B. 2009. A Prospective Clinical Study of Mineral Trioxide Aggregate and IRM When Used as Root-End Filling Materials in Endodontic Surgery. *International Endodontic Journal*, 502–6.
8. Fabricio Guerrero and Berástegui Esther. 2018. Porosity Analysis of MTA and Biodentine Cements for Use in Endodontics by Using Micro-Computed Tomography. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*.
9. Grech L., Mallia B., Camilleri J. 2013. Characterization of Set Intermediate Restorative Material, Biodentine, Bioaggregate and a Prototype Calcium Silicate Cement for Use as Root-End Filling Materials. *International Endodontic Journal*, 623–41.
10. Han L., Okiji T. 2011. Uptake of Calcium and Silicon Released from Calcium Silicate-Based Endodontic Materials into Root Canal Dentine. *International Endodontic Journal*, 1081–87.
11. Ivanova E.V., Shamkhalov G.S., Dmitrieva N.A., Akhmedova Z.R. 2014. Specific Features of Materials for Initial Pulpitis Treatment. *Stomatologia*, 281–84.
12. Kaur M., Singh H., Dhillon J.S., Batra M., Saini M. 2017. MTA versus Biodentine: Review of Literature with a Comparative Analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.
13. Lindeboom Jerome A.H., Frenken Joost W.F.H., Kroon Frans H.M., Hans P. van den Akker. 2005. A Comparative Prospective Randomized Clinical Study of MTA and IRM as Root-End Filling Materials in Single-Rooted Teeth in Endodontic Surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 495–500.

14. Malhotra Sakshi, Mithra N. Hegde. 2015. Analysis of Marginal Seal of ProRoot MTA, MTA Angelus Biodentine, and Glass Ionomer Cement as Root-End Filling Materials: An in Vitro Study. *Journal of Oral Research and Review*, 44–49.
15. Malkondu Özlem, Meriç Karapinar Kazandağ, Ender Kazazoğlu. 2014. A Review on Biodentine, a Contemporary Dentine Replacement and Repair Material. *BioMed Research International*.
16. Mozayeni Mohammad Ali, Amin Salem Milani, Laleh Alim Marvasti, Fatemeh Mashadi Abbas and Seyed Jalil Modaresi. 2009. Cytotoxicity of Cold Ceramic Compared with MTA and IRM. *Iranian Endodontic Journal*, 106–11.
17. Nabeel Mohamed, Hossam M. Tawfik, Ashraf M.A. Abu-Seida, Abeer A. Elgendy. 2019. Sealing Ability of Biodentine versus ProRoot Mineral Trioxide Aggregate as Root-End Filling Materials. *Saudi Dental Journal*, 16–22.
18. Nikhil Vineeta, Molly Madan, Charu Agarwal, Navleen Suri. 2014. Effect of Addition of 2 % Chlorhexidine or 10 % Doxycycline on Antimicrobial Activity of Biodentine. *Journal of Conservative Dentistry*, 271–75.
19. Sarkar N.K., Caicedo R., Ritwik P., Moiseyeva R., Kawashima I. 2005. Physicochemical Basis of the Biologic Properties of Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of Endodontics*, 97–100.
20. Sawyer Allen N., Sergey Y. Nikonov, Alaina K. Pancio, Li Na Niu, Kelli A. Agee, Robert J. Loushine, Roger N. Weller, David H. Pashley and Franklin R. Tay. 2012. Effects of Calcium Silicate-Based Materials on the Flexural Properties of Dentin. *Journal of Endodontics*, 603–6.
21. Shamkhalov G.S., Ivanova E.V., Dmitrieva N.A., Akhmedova Z.R. 2013. Comparative Study of Antimicrobial Activity of «Biodentin» and «Rootdent» Cements and «Futurabond NR» Adhesive. *Stomatologia*, 37–39.
22. De Souza, Erika Thuanne Gonçalves, Michele Dias Nunes Tameirão, Juliana Marins Roter, Joaquim Teixeira De Assis, Aline De Almeida Neves and Gustavo André De-Deus. 2013. Tridimensional Quantitative Porosity Characterization of Three Set Calcium Silicate-Based Repair Cements for Endodontic Use. *Microscopy Research and Technique*, 1450–57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлова Софья Евгеньевна, студентка 2-го курса, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии, Сеченовский Университет, г. Москва, Россия

Иванова Варвара Анатольевна, студентка 2-го курса, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии, Сеченовский Университет, г. Москва, Россия

Арыхова Лейла Камаловна, студентка 2-го курса, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии, Сеченовский Университет, г. Москва, Россия

Борисов Виталий Викторович, доцент, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии, Сеченовский Университет, г. Москва, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sofia E. Orlova, 2nd year Student, Department of propaedeutics of dental diseases, Institute of dentistry, Sechenov University, Moscow, Russia

Varvara A. Ivanova, 2nd year Student, Department of propaedeutics of dental diseases, Institute of dentistry, Sechenov University, Moscow, Russia

Leila K. Arykhova, 2nd year Student, Department of propaedeutics of dental diseases, Institute of dentistry, Sechenov University, Moscow, Russia

Vitaly V. Borisov, associate Professor, Department of propaedeutics of dental diseases, Institute of dentistry, Sechenov University, Moscow, Russia



ХИРУРГИЯ SURGERY

УДК 617-089.844

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602

Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015–2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа

**М.А. Сазоненков^{1,2}, Х.Х. Исмаев², Э.Э. Эрнст^{1,2}, А.С. Москалев¹, А.В. Кузубова¹,
И.В. Аскари¹, Н.Н. Ближенская¹, И.Б. Коваленко^{1,2}**

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

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, г. Белгород, 308015, ул. Победы, д. 85
E-mail: sazonenkov@mail.ru

Аннотация. Поражение митрального клапана сердца является одной из основных причин оперативных вмешательств в кардиохирургии. В кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа, в среднем из 485 операций на сердце в год выполняется 51–84 оперативная коррекция митрального порока. Этиология клинически значимого порока разнообразна. Были выбраны все случаи изолированных и сочетанных вмешательств на митральном клапане (МК): дегенеративный порок МК, хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), вторичное поражение при ишемической болезни сердца (ИБС), инфекционный эндокардит (ИЭ), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГКМП). Были изучены доли этиологических причин поражения МК, их изменение в течение выбранного периода 2015–2020 гг. Были рассмотрены типы и частота применявшихся методов коррекции порока на протяжении выбранного периода времени. Исследована связь этиологии и клинической тяжести поступавших в отделение КХО пациентов с изменениями в работе поликлинического звена, специализированных кардиологических и рентгенэндоваскулярных отделений БОКБ.

Ключевые слова: порок митрального клапана, этиология, методы хирургического лечения.

Для цитирования: Сазоненков М.А., Исмаев Х.Х., Эрнст Э.Э., Москалев А.С., Кузубова А.В., Аскари И.В., Ближенская Н.Н., Коваленко И.Б. 2020. Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015–2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа. Актуальные проблемы медицины. 43 (4): 590–602. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602.

Operated mitral valve disease. The structure of the etiology and types of surgical intervention for the period 2015–2020 in the cardiac surgery department of Belgorod Regional Clinical Hospital

**Maksim A. Sazonenkov^{1,2}, Hushbahtdzhon H. Ismatov², Edgard E. Ernst^{1,2},
Andrey S. Moskaev¹, Alexandra V. Kuzubova¹, Irina V. Askary¹,
Natalia N. Blizhenskaya¹, Igor B. Kovalenko^{1,2}**

¹ Belgorod Regional Clinical Hospital,
8/9 Nekrasov St., 308007, Belgorod, Russia,
² Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., 308015, Belgorod, Russia
E-mail: sazonenkov@mail.ru

Abstract. Mitral valve lesion is one of most frequent a etiologies in cardiac surgery. Department of cardiac surgery of the St. Ioasaf Belgorod Regional Clinic executes average 485 operations per year. Of them 51–84 are operations on mitral valve. The mitral valve lesion etiologies are different. All cases of mitral valve corrections during the period 2015–2020 were chosen. The etiologies were: degenerative valve lesion, lesion, secondary to ischemic heart disease, infective endocarditis, chronic rheumatic heart disease, hypertrophic cardiomyopathy. During the chosen period were explored proportions of different etiological cases and their time changes. Were revised types of mitral valve correction, their frequencies and time changes. The interconnection between proportions of etiological cases, clinical gravity, combined lesions and changes in the prehospital care, methods of acute coronary syndrome treatment were explored.

Keywords: mitral valve lesion, etiology, methods of surgical correction.

For citation: Sazonenkov M.A., Ismatov Kh.H., Ernst E.E, Moskalev A.V, Kuzubova A.V., Askary I.V., Blizhenskaya N.N., Kovalenko I.B. 2020. Operated mitral valve disease. The structure of the etiology and types of surgical intervention for the period 2015–2020 in the cardiac surgery department of Belgorod Regional Clinical Hospital. Challenges in Modern Medicine. 43 (4): 590–602 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602.

Введение

Поражение митрального клапана сердца, встречающееся как в виде изолированного, так и сочетанного порока, является одной из основных причин оперативных вмешательств в кардиохирургии [Национальные рекомендации по МК. Инфекционный эндокардит. Москва, 2016; Митральный стеноз. Москва, 2020; Митральная недостаточность. Москва, 2020]. Наиболее частая этиология порока, требующая операции, это митральная регургитация вследствие/в сочетании с пролапсом МК, которая, по данным J. Chikwe, встречается у 2–6 % в популяции и остается малоизменяемой.

Второй по частоте причиной митрального порока является ревматическое поражение. В России [Клинические рекомендации. Митральный стеноз. Москва, 2020] частота этой этиологии составляет 425–320 случаев на 100 тысяч человек взрослого населения и постоянно снижается.

Митральная недостаточность (МН) часто является симптомом ИБС. Среди пациентов с МН средней или тяжелой степени частота ИБС составляет 33 % [Enriquez-Sarano et al., 1996]. Среди пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца, которым выполнена ангиография, частота МН, преимущественно вторичной по отношению к ИБС, составила 20 % [Breisblatt et al., 1988]. В исследовании Euro Heart Survey было выявлено, что у 4,8 % пациентов с острым коронарным синдромом имелось ранее существовавшее клинически значимое поражение клапанов сердца: преобладали митральная регургитация или аортальный стеноз [Hasdai et al., 2003].

Следующей причиной митрального порока с практически постоянной частотой является инфекционный эндокардит. Заболеваемость ИЭ регистрируется во всех странах мира и в Российской Федерации с приблизительно равной частотой. В РФ по этому поводу около 2 500 пациентов в год нуждаются в хирургическом вмешательстве [Клинические рекомендации. Инфекционный эндокардит. Москва, 2016; Hill et al., 2007; Remadi et al., 2007].



Также среди причин порока МК, требующего в части случаев его оперативной коррекции, находится гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Это заболевание встречается с постоянной частотой: 1 случай на 500 взрослых кардиологических пациентов [Sen-Chowdhry et al., 2016].

В кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа в среднем из 485 операций на сердце в год выполняется 51–84 оперативная коррекция митрального порока. Этиология клинически значимого порока разнообразна. Были выбраны все случаи изолированных и сочетанных вмешательств на митральном клапане (МК).

Целью исследования было изучение долей этиологических причин поражения МК и их изменение в течение выбранного времени 01.01.2015–01.07.2020 гг. Также были рассмотрены типы и частота применявшихся методов коррекции порока на протяжении выбранного периода. Обсуждена связь этиологии, клинической тяжести поступавших в кардиохирургическое отделение пациентов с изменениями в работе поликлинического звена, специализированных кардиологических и рентгенэндоваскулярных отделений БОКБ.

Материалы и методы

Были выбраны все случаи изолированных и сочетанных вмешательств на митральном клапане (МК) за период 01.01.2015–01.07.2020. Основными причинами клинически значимого порока МК в кардиохирургическом отделении БОКБ были дегенеративный порок митрального клапана (ДМП), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), вторичное поражение при ишемической болезни сердца (ИБС), инфекционный эндокардит (ИЭ), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГКМП). В диагностированном дегенеративном пороке МК были выделены две группы. Первичное поражение МК (изолированное или сочетанное), проявляющееся врожденной дисплазией одной или нескольких его структур и несостоятельностью замыкательной функции. При сочетании с ИБС к первичной дегенеративной митральной недостаточности были отнесены случаи многокомпонентной реконструкции МК (резекция+пликация створок). К вторичному дегенеративному пороку МК были отнесены: недостаточность МК при ведущем пороке аортального клапана (стеноз, недостаточность, аневризма корня аорты с развитием аортальной недостаточности), а также сочетанный дегенеративный кальциноз митрального и аортального клапана неревматической этиологии. Были изучены доли этиологических причин поражения МК и их изменение в течение выбранного времени. Также были рассмотрены типы и частота применявшихся методов коррекции порока на протяжении выбранного периода времени.

Значительное число вмешательств было произведено при ревматическом пороке митрального клапана. В исследование включены случаи первичного митрального ревматического вальвулита, повторных операций после ранее выполненных закрытых митральных комиссуротомий. Также включены случаи ревматического сочетанного поражения аортального и митрального пороков.

Отдельно вынесена недостаточность МК при ИБС в связи с иным и более сложным механизмом развития ишемической митральной недостаточности (МН). Механизмы развития МН: растяжение митрального кольца при ишемическом или постинфарктном расширении левого желудочка, отрывы головок сосочковых мышц.

Значительно реже встречалось поражение митрального клапана при инфекционном эндокардите (изолированное или сочетанное), которое требовало несомненной замены клапана. Также в исследование были включены случаи гипертрофической кардиомиопатии, в которых при коррекции патологии было недостаточно изолированной резекции межжелудочковой перегородки в области выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) и требовалось протезирование митрального клапана для полного устранения стеноза ВТЛЖ.

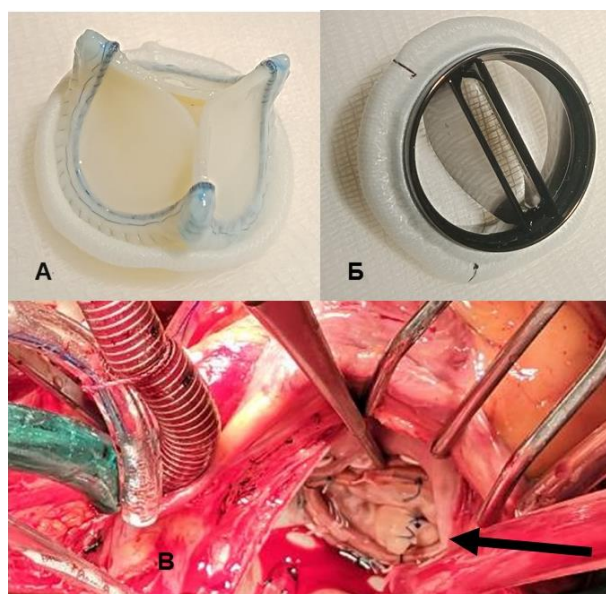


Рис. 1. Основные типы операций на митральном клапане
Fig. 1. Main types of mitral valve surgery

Примечание: А – биологический протез митрального клапана. Б – механический протез митрального клапана. В – Успешная пластика митрального клапана: имплантация опорного кольца, пликация пролапса задней створки МК (доступ через левое предсердие, клапан показан стрелкой).

Результаты

В течение периода 2015–2020 в отделении кардиохирургии БОКБ было выполнено 84, 51, 72, 54, 53, 31 вмешательства на митральном клапане в год. Наибольшее количество операций выполнялось по поводу дегенеративной митральной недостаточности (ДМН): 34 (40,5 %), 25 (49 %), 32 (44,4 %), 24 (44,4 %), 30 (56,6 %), 20 (64,5 %) случаев. Второй по частоте причиной коррекции МП был вторичный митральный порок при ИБС. Было прооперировано: 25 (30,8 %), 8 (15,7 %), 3 (4,2 %), 12 (22,2 %), 8 (15,1 %), 6 (19,3 %) случаев. Третьей по частоте этиологической причиной порока был ревматический вальвулит: 16 (19 %), 9 (17,6 %), 17 (23,6 %), 10 (18,5 %), 9 (16,9 %), 0 случаев. По поводу инфекционного эндокардита оперированы: 4 (4,8 %), 4 (7,8 %), 16 (22,2 %), 5 (9,3 %), 5 (9,4 %), 1 (3,2 %) случаев. По поводу гипертрофической кардиомиопатии оперированы: 5 (5,9 %), 5 (9,8 %), 4 (5,6 %), 3 (5,6 %), 1 (1,9 %), 4 (12,9 %) случаев (табл. 1.).

Таблица 1
Table 1

Этиология оперированного митрального порока за период 2015–2020 гг.
Etiology of operated mitral valve disease for the period 2015–2020

Этиология / год + число случаев	2015 (84)	2016 (51)	2017 (72)	2018 (54)	2019 (53)	2020 (31)
ДМН	34 (40,5 %)	25 (49 %)	32 (44,4 %)	24 (44,4 %)	30 (56,6 %)	20 (64,5 %)
ХРБС	16 (19 %)	9 (17,6 %)	17 (23,6 %)	10 (18,5 %)	9 (16,9 %)	0
ИБС	25 (30,8 %)	8 (15,7 %)	3 (4,2 %)	12 (22,2 %)	8 (15,1 %)	6 (19,3 %)
ИЭ	4 (4,8 %)	4 (7,8 %)	16 (22,2 %)	5 (9,3 %)	5 (9,4 %)	1 (3,2 %)
ГКМП	5 (5,9 %)	5 (9,8 %)	4 (5,6 %)	3 (5,6 %)	1 (1,9 %)	4 (12,9 %)

Примечание: ДМН – дегенеративная митральная недостаточность, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЭ – инфекционный эндокардит, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.



В течение выбранного периода выявлены изменения в соотношении этиологических причин порока. Сразу нужно отметить, что 2020 год не очень показателен из-за особенностей госпитализации пациентов и неполного периода наблюдения. На первом месте всегда находился дегенеративный митральный порок, причем его доля неизменно возрастала в течение выбранного периода с 40,4 % до 64,5 % случаев. Второе место преимущественно принадлежало пациентам с ИБС. Доля пациентов с хирургической патологией митрального клапана, вторично развившейся при ИБС, по отношению к общему числу митральных коррекций постепенно снижалась в течение указанного периода с 30,8 % в 2015 до 15,1 % случаев в 2019 г.

В трех оставшихся этиологических группах частота встречаемости оставалась практически неизменной. Ревматический порок МК встречался в 19 % – 23,6 % – 16,9 % случаев. Однако любопытно, что за 7 месяцев 2020 года он не встретился ни разу. Инфекционный эндокардит встречался с более разнообразной частотой: 4,8 % – 22,2 % – 9,4 % случаев. И так же, как и ХРБС, имел значительное снижение частоты в 2020 году (3,2 %). Самая постоянная частота встречаемости обнаружена у гипертрофической кардиомиопатии. Частота ГКМП, оперированной с коррекцией митрального порока, составила 5,9 % – 12,9 % случаев в год.

При ХРБС во всех случаях выполнялось протезирование митрального клапана. Имплантация механического протеза производилась в большинстве случаев: 66,6 % – 80 %. В меньшем числе случаев имплантировался биологический протез, преимущественно у пациентов возрастом более 65 лет. При инфекционном эндокардите также в подавляющем числе случаев выполнялось протезирование митрального клапана. Имплантация биологического протеза выполнялась значительно реже, в 18,8 % – 20 % случаев, механического – в 80 % – 81,2 % случаев. Из общего числа 35 случаев ИЭ МК в 3 (8,6 %) случаях неактивной фазы была возможна и выполнена пластическая реконструкция МК. При гипертрофической кардиомиопатии из 22 случаев имплантация механического протеза производилась в 20 (91 %), пластика МК – в 1 (4,5 %) и репротезирование биологическим протезом – в 1 (4,5 %) случаях (табл. 2.).

Таблица 2
Table 2

Виды коррекции митрального порока за период 2015–2020 гг. при ХРБС, ИЭ и ГКМП
Types of mitral defect correction for the period 2015–2020 in CRHD, IE and HCM

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ХРБС						
ПМК Био	13 (81,2 %)	3 (33,3 %)	3 (17,6 %)	2 (20 %)	2 (20 %)	
ПМК Мех	3 (18,8 %)	6 (66,6 %)	14 (82,4 %)	8 (80 %)	8 (80 %)	
ИЭ						
ПМК Био		1 (25 %)	3 (18,8 %)	1 (20 %)	1 (20 %)	
ПМК Мех	4 (100 %)	2 (50 %)	10 (62,5 %)	4 (80 %)	4 (80 %)	1 (100 %)
Пл МК		1 (25 %)	3 (18,8 %)			
ГКМП						
ПМК Био			1 (50 %)			
ПМК Мех	5 (100 %)	5 (100 %)	2 (50 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	4 (100 %)
Пл МК			1 (50 %)			

Примечание: ПМК Био – протезирование МК биологическим протезом, ПМК Мех – протезирование МК механическим протезом, Пл МК – пластика митрального клапана.

Второй по частоте встречаемости оказалась ишемическая недостаточность митрального клапана. Доля пациентов с вторичным поражением и хирургической коррекцией МК при ИБС максимально составляла 30,8 % в 2015 г. и постепенно

снижалась в течение указанного периода. Минимально она составляла 4.2 % в 2017 г., но в среднем осталась на уровне 15 %. Интересным оказалось количество сочетанных вмешательств при ИБС. Имеется в виду одновременное выполнение коронарного шунтирования, пластики/протезирования МК и реконструкции постинфарктной аневризмы левого желудочка по методикам V. Dor – A. Jatene или D. Cooley. Реконструкция полости ЛЖ заключается в шовной пластике (D. Cooley) или в исключении синтетической заплатой (V. Dor – A. Jatene) несокращающихся выбухающих рубцовых участков его передней стенки. Подобные операции имели место лишь в 2015 и 2016 годах.

Частота реконструкции клапана составляла от 56 % до 87 % за исключением малопоказательного 2020 года. Для коррекции митрального порока применялись клапансохраняющие методики и протезирование. Из клапансохраняющих методик применялись имплантация жесткого опорного кольца и шовная аннулопластика по V. Radovanovich. Протезирование клапана с сохранением подклапанного аппарата тем или иным механическим или биологическим протезом выполнялось с частотой 44 % – 12.5 % случаев (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Виды коррекции митрального порока за период 2015–2020 гг. при ишемической болезни сердца
Types of mitral defect correction for the period 2015–2020 in ischemic heart disease

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ИБС	25 (30,8 %)	8 (15,7 %)	3 (4,2 %)	12 (22,2 %)	8 (15,1 %)	6 (19,3 %)
ПМК Био	3 (12 %)	1 (12,5 %)	1 (33 %)	2 (16,6 %)	0	2 (33,3 %)
ПМК Мех	8 (32 %)	0	0	2 (16,6 %)	1 (12,5 %)	2 (33,3 %)
Шовная аннулопластика	3 (12 %)	3 (37,5 %)	0	3 (25 %)	0	0
Опорное кольцо	10 (40 %)	4 (50 %)	2 (66 %)	5 (41,7 %)	7 (87,5 %)	2 (33,3 %)
V. Dor – A. Jatene	5 (20 %)	1 (12,5 %)	0	1	0	0
D. Cooley	1 (4 %)	0	1	0	0	0
ПМК	11 (44 %)	1 (12,5 %)	1 (33,3 %)	4 (33,3 %)	1 (12,5 %)	4 (66 %)
ПлМК	14 (56 %)	7 (87,5 %)	2 (66 %)	8 (66 %)	7 (87,5 %)	2 (33,3 %)

Примечание: ПМК Био – протезирование МК биологическим протезом. ПМК – мех- протезирование МК механическим протезом. Пл МК – пластика митрального клапана. V. Dor – A. Jatene – венстрикулопластика ЛЖ синтетической заплатой, D. Cooley – венстрикулопластика ЛЖ шовная.

Дегенеративный митральный порок от общего количества вмешательств на МК составлял 40.5 % – 64.5 % случаев. В данной группе первичное поражение МК, проявляющееся грубой врожденной дисплазией одной или нескольких его структур, составило подавляющее большинство случаев – 80 % – 91.7 %. Вторичный дегенеративный порок был встречен в 6,7 – 11,7 % случаев, в малопоказательном 2020 г. – в 20 % случаев (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Частота первичного и вторичного дегенеративных митральных пороков за период 2015–2020 гг.
The incidence of primary and secondary degenerative mitral defects for the period 2015–2020

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ДМН	34 (40,5 %)	25 (49 %)	32 (44,4 %)	24 (44,4 %)	30 (56,6 %)	20 (64,5 %)
Первичная	30 (88,3 %)	22 (88 %)	28 (87,5 %)	22 (91,7 %)	22 (93,3 %)	16 (80 %)
Вторичная	4 (11,7 %)	3 (12 %)	4 (12,5 %)	2 (7,3 %)	2 (6,7 %)	4 (20 %)

Примечание: ДМН – дегенеративная митральная недостаточность.



В течение периода 2015–2020 из 84, 51, 72, 54, 53, 31 вмешательств на МК по поводу дегенеративного митрального порока было прооперировано: 34 (40,5 %), 25 (49 %), 32 (44,4 %), 24 (44,4 %), 30 (56,6 %), 20 (64,5 %) пациентов. Первичный дегенеративный митральный порок коррегирован в 30, 22, 28, 22, 28 и 16 случаях. То есть первичное дегенеративное поражение митрального клапана в общем числе коррекций МК за выбранный период встретилось с возрастающей частотой 35,7 % – 80 % (табл. 1, 4).

При грубой дисплазии клапана выполнялось его протезирование, которое составило от 50 % до 21,4 % вмешательств: в 15 (50 %), 8 (36,4 %), 7 (25 %), 7 (31,8 %), 6 (21,4 %) и 4 (25 %) случаях соответственно. Причем за выбранный период имело место неуклонное снижение доли протезирования клапана. Доля использования механических протезов за выбранный период менялась мало и оставалась относительно постоянной – немногим более 20 % коррекций в промежутке 10,7 % – 27,25 %. Доля использования биологических протезов постепенно снижалась с 26,7 % до 6,25 %, составляя в среднем менее 10 % коррекций МК (табл. 5).

Доля клапансохраняющих методик за выбранный период 2015–2020 г. постоянно возрастала с 50 % случаев коррекции до 75 % – 78,6 %. В нашем отделении из пластических реконструкций МК применялось несколько методик. Изолированная имплантация опорного кольца выполнена в 4 (13,3 %), 6 (27,25 %), 8 (28,6 %), 2 (9 %), 5 (17,9 %), 1 (6,25 %) случаях. Применялись два вида многокомпонентной пластики митрального клапана. Пластика на опорном кольце + резекция (треугольная /квадриангулярная) задней створки выполнена в: 7 (23,3 %), 8 (36,4 %), 9 (32,1 %), 8 (36,4 %), 7 (25 %), 6 (37,5 %) случаях. Пластика на опорном кольце + пликация задней створки выполнена в 3 (10 %), 0 (0 %), 4 (14,3 %), 5 (22,7 %), 10 (35,7 %), 5 (31,2 %) случаях (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Виды коррекции митрального порока за период 2015–2020 гг. при первичном дегенеративном митральном пороке
Types of mitral valve correction for the period 2015–2020 in primary degenerative mitral disease

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Первичная ДМН	30 (35,7 %)	22 (43 %)	28 (38,9 %)	22 (40,7 %)	28 (52,8 %)	16 (80 %)
ПМК Био	8 (26,7 %)	2 (9,1 %)	1 (3,6 %)	1 (4,5 %)	3 (10,7 %)	1 (6,25 %)
ПМК Мех	7 (23,3 %)	6 (27,25 %)	6 (21,4 %)	6 (27 %)	3 (10,7 %)	3 (18,8 %)
Шовная	1 (3,3 %)	0	0	0	0	0
Опорное кольцо	4 (13,3 %)	6 (27,25 %)	8 (28,6 %)	2 (9 %)	5 (17,9 %)	1 (6,25 %)
Опорное кольцо + резекция ЗСМК	7 (23,3 %)	8 (36,4 %)	9 (32,1 %)	8 (36,4 %)	7 (25 %)	6 (37,5 %)
Опорное кольцо + пликация ЗСМК	3 (10 %)	0	4 (14,3 %)	5 (22,7 %)	10 (35,7 %)	5 (31,2 %)
ПМК	15 (50 %)	8 (36,4 %)	7 (25 %)	7 (31,8 %)	6 (21,4 %)	4 (25 %)
ПлМК	15 (50 %)	14 (63,6 %)	21 (75 %)	15 (68,2 %)	22 (78,6 %)	11 (75 %)

Примечание: ПМК Био – протезирование МК биологическим протезом. ПМК Мех – протезирование МК механическим протезом. Пл МК – пластика митрального клапана. ЗСМК – задняя створка митрального клапана.

Вторичная митральная недостаточность оперирована в 4 (4,8 %), 3 (5,9 %), 4 (5,6 %), 2 (3,7 %), 2 (3,8 %), 4 (20 %) случаях. Из всех 17 случаев протезирование МК было выполнено в 7 (41,1 %), шовная аннулопластика – в 4 (23,5 %), пластика на опорном кольце – в 6 (35,3 %) случаях (табл. 6).

Таблица 6
Table 6

Виды коррекции митрального порока за период 2015–2020 гг. при вторичном дегенеративном митральном пороке
Types of mitral valve correction for the period 2015–2020 in secondary degenerative mitral valve disease

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Вторичная ДМН	4 (4,8 %)	3 (5,9 %)	4 (5,6 %)	2 (3,7 %)	2 (3,8 %)	4 (20 %)
ПМК Био				1		
ПМК Мех	3	1				1
Шовная аннулопластика		2		1	1	
Опорное кольцо	1		4		1	3

Примечание: ПМК Био – протезирование МК биологическим протезом. ПМК Мех – протезирование МК механическим протезом. Пл МК – пластика митрального клапана.

Обсуждение

По мнению многих специалистов, в мире не существует единых сведений о распространенности клапанных пороков сердца. Так, случаи острого ревматизма в Соединенных Штатах Америки и в Западной Европе стали реже с 1970-х гг. Но начиная с 1987 г. частота острого ревматизма стала возрастать [Schwartz et al., 1990, Bisno, 1991]. В Российской Федерации, согласно данным МЗиСР РФ, первичная заболеваемость острой ревматической лихорадкой в 2006 г. составила 1,7 на 100 тысяч человек взрослого населения. Показатель общей заболеваемости хроническими ревматическими болезнями сердца среди взрослых в 1992 г. составлял 425 на 100 тысяч человек взрослого населения, в 2007 году – 208,4. Общая заболеваемость ревматическими пороками сердца (РПС) имеет отчетливую тенденцию к снижению среди взрослого населения [Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца, 2009]. Подобную динамику постепенного снижения частоты оперированного митрального порока имеем и мы в нашей практике. Частота снизилась с 19 % – 23,6 % до 16,9 % – 0 % случаев в год.

Следующими причинами митрального порока с практически постоянной частотой являются инфекционный эндокардит и гипертрофическая кардиомиопатия. Заболеваемость ИЭ регистрируется во всех странах мира и в Российской Федерации с приблизительно равной частотой. В РФ по этому поводу около 2 500 пациентов в год нуждаются в хирургическом вмешательстве [Национальные рекомендации по МК, 2016; Hill et al., 2007; Remadi et al., 2007].

Мужчины заболевают в 1,5–3 раза чаще, чем женщины. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста (20–50 лет), 25 % всех случаев фиксируется в возрастной группе от 60 лет и старше [Hill et al., 2007; Remadi et al., 2007].

В нашей выборке ИЭ митрального или митрального + аортального клапанов встречался с практически одинаковым числом случаев в год: 4–5. В процентной доле от оперированной патологии это составляло 4,8 % – 9,4 % в зависимости от общего числа пациентов. Исключение составил 2017 год, в котором встретилось 16 (22,2 %) случаев, что малообъяснимо.

Также к постоянным причинам порока МК, требующим в части случаев его оперативной коррекции, относится гипертрофическая кардиомиопатия. Известна частота этого заболевания: 1 случай на 500 взрослых кардиологических пациентов [Sen-Chowdhry et al., 2016].

Как и при ИЭ, мы имели практически неизменное число пациентов в год – 3–5. В доле от оперированных случаев это составило 5,6 % – 9,8 %. Заметное снижение до 1 случая коррекции в 2019 году объясняется тем, что в этом году мы впервые у 4 пациентов успешно применили коррекцию ГКМП без вмешательства на митральном клапане. Однозначно, что



при ГКМП изолированное иссечение патологически гипертрофированной межжелудочковой перегородки, без вмешательства на митральном клапане, является процедурой выбора. Тем более что среди пациентов было 3 женщины, и некоторые из них имели гинекологические проблемы, требовавшие серьезного лечения. Однако сочетанные дисплазии при этом заболевании не всегда позволяют обойтись без коррекции МК.

Митральная недостаточность может быть первичным поражением с сопутствующим атеросклерозом коронарных сосудов, что может встречаться с частотой до 33 % [Enriquez-Sarano et al., 1996]. Исследование Euro Heart Survey выявило, что у 4,8 % пациентов с острым коронарным синдромом ранее существовало клинически значимое поражение клапанов сердца: преобладали митральная регургитация или аортальный стеноз [Hasdai et al., 2003]. Такие пациенты в нашем исследовании были отнесены в группу первичной дегенеративной недостаточности МК. Также имеются ситуации, где первичными являются острая или хроническая формы ишемической болезни сердца с вторичным развитием недостаточности митрального клапана. Так у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца, которым выполнена ангиография, частота недостаточности митрального клапана, преимущественно вторичной по отношению к ИБС, составила 20 % [Breisblatt et al., 1988]. У 6–8 % пациентов с кардиогенным шоком выявляется тяжелая недостаточность МК [Hochman et al., 2000].

Механизм МН при хронической ИБС – это локальное ремоделирование ЛЖ (апикальное и заднее смещение сосочковых мышц), которое приводит к чрезмерному расширению фиброзного кольца и/или ишемической дисфункции, инфаркту или даже к разрывам головок сосочковых мышц митрального клапана [Otsuji et al., 1997, Kumanohoso et al., 2003]. У таких пациентов изолированное коронарное шунтирование без коррекции митрального порока часто неэффективно и сохраняется остаточная значимая недостаточность МК [Levine et al., 2005].

В нашем опыте ишемическая недостаточность МК, вторичная к ИБС, встречалась с частотой 30,8 % – 4,2 % – 15,1 %, которая постепенно снижалась на протяжении выбранного периода. Было выявлено снижение тяжести и сочетанности поражения при ишемической недостаточности МК. Так, в течение периода 2015–2020 года с 6 (24 %) пациентов в год до 0–1 пациента в год уменьшилось количество случаев, требовавших одновременно протезирования митрального клапана и аорто-коронарного шунтирования, тромбэктомии левого желудочка, пластики аневризмы левого желудочка (методиками V. Dor – A. Jatene или D. Cooley). Также снизилось число случаев патологии МК, требовавших его протезирования механическим или биологическим протезом с 44 % до 12,5 %. При этом возросло число случаев (с 56 % до 87 %), в которых для коррекции достаточно было выполнение того или иного вида пластики митрального клапана (табл. 3). Таким образом, при оценке доли случаев ишемической недостаточности МК мы получили общее ее снижение, а также снижение тяжести поражения в виде уменьшения частоты пластики постинфарктной аневризмы левого желудочка и частоты протезирования митрального клапана. Подобная динамика этой патологии может быть объяснена развитием в Белгородской области системы лечения острого инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома. Она включает раннее выявление, догоспитальный тромболизис, госпитализацию в специализированные отделения. А также проводимую интенсивную терапию, в том числе экстренное стентирование коронарных артерий или реже коронарное шунтирование при вышеуказанных острых патологиях.

Наибольшую долю в случаях оперативного лечения митрального порока в течение всех лет выбранного периода наблюдения составил дегенеративный порок митрального клапана. Первичный дегенеративный порок МК – это врожденная дисплазия клапана (чаще нескольких его компонентов), проявляющаяся увеличением с течением времени степени митральной недостаточности по ряду анатомических и функциональных причин. Первичными являются изолированные случаи митральной недостаточности. А также сочетанные вмешательства по поводу недостаточности МК и ИБС при многокомпонентной

реконструкции клапана. Случаи сочетания изолированной имплантации опорного кольца на фиброзное кольцо МК и аортокоронарного шунтирования были расценены как вторичный порок по отношению к ИБС. Многочисленные исследования показали, что прогрессирование симптомов с появлением дисфункции ЛЖ у пациентов с хронической тяжелой МР развивается в течение 6–10 лет и поэтому требует оперативной коррекции [Enriquez-Sarano et al., 2005; Rosenhek et al., 2006].

В течение периода 2015–2020 по поводу дегенеративного митрального порока было прооперировано 40,5 % – 64,5 % пациентов с патологией митрального клапана. Первичный дегенеративный митральный порок коррегирован в 35,7 % – 80 % случаев, что соответствует общемировой статистике [Cohn et al., 1994; Pasrija et al., 2019].

Частота протезирования клапана механическим или биологическим протезами постепенно снижалась с 50 % до 25 % случаев. Соответственно, доля случаев реконструкции клапана возросла до 75 %, что объясняется ростом опыта хирургов, в том числе и увеличением числа применявшихся методик. Кроме изолированной имплантации опорного кольца (13,3 % – 28,6 % – 6,25 % случаев), применялись имплантация опорного кольца + резекция (треугольная/квадриангулярная) задней створки (23,3 % – 37,5 % случаев) и имплантация опорного кольца + пликация задней створки выполнена (10 % – 22,7 % – 35,7 % – 31,2 % случаев).

Вторичным порок МК является при ведущем пороке аортального клапана, а также при сочетанном дегенеративном кальцинозе митрального и аортального клапанов без ревматической этиологии. Вторичный порок МК был прооперирован нами в 4,8 % – 3,8 % случаев. Из всех имевшихся за выбранный период наблюдения 17 подобных случаев протезирование МК было выполнено в 7 (41,1 %), шовная аннулопластика – в 4 (23,5 %), пластика на опорном кольце – в 6 (35,3 %) случаях (табл. 6).

Выводы

В течение выбранного периода времени 2015–2020 гг. число и доля случаев оперативной коррекции митрального порока остаются относительно постоянными. Доля операций по поводу хронической ревматической болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии, дегенеративного порока изменялись мало. Приблизительно вдвое возросла частота инфекционного эндокардита МК. При этом практически вдвое снизилась частота необходимой коррекции МК при ишемической болезни сердца.

В наблюдавшемся периоде при таких патологиях, как ИБС и дегенеративный порок МК, значительно выросла доля пластических реконструкций. Из применяемых методик отмечено значительное увеличение доли безрезекционной пликации ЗСМК, значимое увеличение резекционной пластики ЗСМК, более чем двухкратное уменьшение доли изолированной пластики МК на опорном кольце, что соответствует мировой практике и связано с ростом выявления и оперативного лечения более тяжелых анатомических поражений митрального клапана. Важно, что имевшие место изменения в выбираемых методиках пластики не привели к снижению качества реконструкции.

Список источников

1. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. Москва 2009.
2. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации. Инфекционный эндокардит. Москва 2016.
3. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации. Митральная недостаточность. Москва 2020.
4. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации. Митральный стеноз. Москва 2020.



Список литературы

1. Breisblatt W.M., Cerqueira M., Francis C.K., Plankey M., Zaret B.L., Berger H.J. 1988. Left ventricular function in ischemic mitral regurgitation – a precatheterization assessment. *Am. Heart. J.*; 115: 77–82.
2. Bisno A.L. 1991. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N. Engl. J. Med*; 325: 783–93.
3. Cohn L.H., Couper G.S., Aranki S.F., Rizzo R.J., Kinchla N.M., Collins J.J. 1994. Long-term results of mitral valve reconstruction for regurgitation of the myxomatous mitral valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 107: 143–50.
4. Chikwe J., Walther A., Pepper J. 2004. The Surgical Management of Mitral Valve Disease. *Br. J. Cardiol.* 11 (1): 42–48.
5. Enriquez-Sarano M, Klodas E, Garratt KN, Bailey KR, Tajik AJ, Holmes DR Jr. 1996. Secular trends in coronary atherosclerosis—analysis in patients with valvular regurgitation. *N Engl J Med*; 335:316–22.
6. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D., 2005. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.*; 352: 875–83.
7. Hasdai D., Lev E.I., Behar S., Boyko V., Danchin N., Vahanian A., Battler A. 2003. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J.*, 24: 623.
8. Hill E.E., Herijgers P., Claus P. 2007. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur. Heart. J.*; 28: 196–203.
9. Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A. 2000. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J. Am. Coll. Cardiol.*; 36: 1063–70.
10. Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S., 2003. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 125: 135–43.
11. Levine R.A., Schwammenthal E. 2005. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*; 112: 745–58.
12. Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E. 1997. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation*; 96: 1999–2008.
13. Pasrija C., Tran D., Ghoreishi M., Kotloff E., Yim D., Finkel J., Holmes S.D., Na D., Devlin S., Koenigsberg F., Dawood M., Quinn R., Griffith B.P., Gammie J.S. 2019. Degenerative mitral valve repair simplified: an evolution to universal artificial cordal repair. *Ann. Thorac. Surg.* S0003–4975 (19) 31884–3.
14. Rosenhek R., Rader F., Klaar U., Gabriel H., Krejc M., Kalbeck D., Shemper M., Maurer G., Baumgartner H. 2006. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*; 113:2238–44.
15. Remadi JP, Habib G., Nadj G. 2007. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.*; 83: 1295–302.
16. Sen-Chowdhry S., Jacoby D., Moon J.C., McKenna W.J. 2016. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat. Rev. Cardiol.*; 13 (11): 651–675.
17. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. 1990. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet*; 336: 1167–71.

References

1. Breisblatt W.M., Cerqueira M., Francis C.K., Plankey M., Zaret B.L., Berger H.J. 1988. Left ventricular function in ischemic mitral regurgitation – a precatheterization assessment. *Am. Heart. J.*; 115: 77–82.
2. Bisno A.L. 1991. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N. Engl. J. Med*; 325: 783–93.

3. Cohn L.H., Couper G.S., Aranki S.F., Rizzo R.J., Kinchla N.M., Collins J.J. 1994. Long-term results of mitral valve reconstruction for regurgitation of the myxomatous mitral valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 107: 143–50.
4. Chikwe J., Walther A., Pepper J. 2004. The Surgical Management of Mitral Valve Disease. *Br. J. Cardiol.* 11 (1): 42–48.
5. Enriquez-Sarano M, Klodas E, Garratt KN, Bailey KR, Tajik AJ, Holmes DR Jr. 1996. Secular trends in coronary atherosclerosis—analysis in patients with valvular regurgitation. *N Engl J Med*; 335:316–22.
6. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D., 2005. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.*; 352: 875–83.
7. Hasdai D., Lev E.I., Behar S., Boyko V., Danchin N., Vahanian A., Battler A. 2003. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J.*, 24: 623.
8. Hill E.E., Herijgers P., Claus P. 2007. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur. Heart. J.*; 28: 196–203.
9. Hochman J.S., Buller C.E., Sleeper L.A. 2000. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J. Am. Coll. Cardiol.*; 36: 1063–70.
10. Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S., 2003. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 125: 135–43.
11. Levine R.A., Schwammenthal E. 2005. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*; 112: 745–58.
12. Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E. 1997. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation*; 96: 1999–2008.
13. Pasirja C., Tran D., Ghoreishi M., Kotloff E., Yim D., Finkel J., Holmes S.D., Na D., Devlin S., Koenigsberg F., Dawood M., Quinn R., Griffith B.P., Gammie J.S. 2019. Degenerative mitral valve repair simplified: an evolution to universal artificial cordal repair. *Ann. Thorac. Surg.* S0003–4975 (19) 31884–3.
14. Rosenhek R., Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Shemper M, Maurer G, Baumgartner H. 2006. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*; 113:2238–44.
15. Remadi JP, Habib G., Nadji G. 2007. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.*; 83: 1295–302.
16. Sen-Chowdhry S., Jacoby D., Moon J.C., McKenna W.J. 2016. Update on hypertrophic cardiomyopathy and a guide to the guidelines. *Nat. Rev. Cardiol.*; 13 (11): 651–675.
17. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. 1990. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet*; 336: 1167–71.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сазоненков Максим Александрович, профессор кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Исмаев Хушбахтджон Хасанович, аспирант кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maksim A. Sazonenkov, professor of the Department of Hospital Surgery of the Belgorod National Research University, Cardio-vascular surgeon of the Department of Cardiac Surgery, Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Hushbahtdzhon H. Ismatov, aspirant of the Department of Hospital Surgery of the Belgorod National Research University, Belgorod, Russia



Эрнст Эдгард Эдуардович, аспирант кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», сердечно-сосудистый хирург БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Edgard E. Ernst, aspirant of the Department of Hospital Surgery of the Belgorod National Research University, Cardio-vascular surgeon of the Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Москалев Андрей Сергеевич, кардиолог отделения кардиохирургии БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Andrey S. Moskalev, cardiologist of the Department of Cardiac Surgery, Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Кузубова Александра Васильевна, кардиолог отделения кардиохирургии БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Alexandra V. Kuzubova, cardiologist of the Department of Cardiac Surgery, Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Аскари Ирина Владимировна, кардиолог отделения кардиохирургии БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Irina V. Askary, cardiologist of the Department of Cardiac Surgery, Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Ближенская Наталья Николаевна, кардиолог отделения кардиохирургии БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Natalia N. Blizhenskaya, cardiologist of the Department of Cardiac Surgery, Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

Коваленко Игорь Борисович, доцент кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», заведующий отделением кардиохирургии БОКБ Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Igor B. Kovalenko, docent of the Department of Hospital Surgery of the Belgorod National Research University, Chief of the Department of Cardiac Surgery, Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia